LA BIOFILTRATION SANS ACÉTATE AVEC SUBSTITUTION DE BICARBONATE DE SODIUM À 84‰



Mohamed Jalel HMIDA



ONT CONTRIBUÉ À L'ÉLABORATION DE CE MANUEL

BALMA Ahmed
Professeur en Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

HARZALLAH Kaies
Professeur agrégé en Néphrologie
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

HICHRI Noureddine
Professeur agrégé en Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

LABBENE Iheb
Professeur agrégé en Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

LAMINE Khaled
Professeur agrégé en Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

GHARSALLAH Hédi
Assistant Hospitalo-universitaire en Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

BAFFOUN Anis
Médecin hémodialyseur
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

TAGORTI Mohamed
Médecin hémodialyseur
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

ONT CONTRIBUÉ AU DÉVELOPPEMENT DE LA TECHNIQUE

DHAHRI Mohamed
Ancien chef de département d'Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

FERJANI Mustapha
Professeur en Anesthésie - réanimation
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

MAZIGH Chakib
Professeur en pharmacie
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

BEN ALAYA Folla
Docteur en pharmacie
Société des Industries Pharmaceutiques de Tunisie

EZZEDDINE Tahar
Ingénieur en électronique et Maître de conférences
Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tunis

KHALIFA Mohamed Hassen
Docteur en pharmacie
Société des Industries Pharmaceutiques de Tunisie

KHALLOULI Abdeljabbar
Ingénieur en technologie biomédicale et Maître assistant
Institut Supérieur des technologies médicales de Tunis

BEL FEKIH Alaya
Pharmacien
Direction de la Santé Militaire



HIDOUSSI Wafa

Médecin hémodialyseur

Clinique Mehdi, Résidence Golden Tulip, Gammarth, Tunis

BOUEKKEZ Naoufel

Médecin hémodialyseur

Clinique El Manar, Tunis

KOUKI Mohamed Ali

Ingénieur en génie électrique

Société de Maintenance des Générateurs de Dialyse

HMIDA Ahmed

Institut Supérieur de Technologie Médicale de Tunis

HMIDA Marièm

Institut National des Sciences Appliquées et des Technologies

BOUSSOFFARA Raja

Institut National des Sciences Appliquées et des Technologies

ALIMI Nejmeddine

Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tunis

KORBI Habib

Technicien supérieur en maintenance

Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

KORBI Haythem

Institut Supérieur de Technologie Médicale de Tunis

PRÉFACE

C'est, à la fois avec un immense plaisir, un grand intérêt et une grande fierté que j'ai accepté de préfacer ce manuel écrit par mon ami le Professeur Mohamed Jalel HMIDA, chef de service d'Hémodialyse de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis.

Le Docteur Mohamed Jalel HMIDA a largement contribué à la création du service d'hémodialyse de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis à côté de notre Maître le Professeur Mohamed DHAHRI. Il est distingué par son sérieux, ses compétences et sa conscience professionnelle aussi bien en tant que praticien, enseignant à la faculté de Médecine de Tunis et chercheur.

Sa grande motivation, son sens aigu d'observation et son souci constant d'améliorer la qualité du traitement prodigué aux malades l'ont conduit à développer une nouvelle technique d'épuration extrarénale dénommée biofiltration sans acétate avec substitution de bicarbonate de sodium à 84 ‰. La mise en place de cette nouvelle méthode a été le fruit d'une longue expérience clinique et de plusieurs travaux de recherche au lit du malade qui ont duré plus que 10 ans.

Dans ce manuel, le lecteur trouvera la description technique de cette nouvelle méthode d'hémodialyse, les modalités de son application et ses indications. Elle offre de nombreux avantages quand à la tolérance clinique, la correction des troubles acido-basiques, la qualité de l'épuration des déchés azotés et l'équilibre hydrosodé chez le dialysé, tout en garantissant la sécurité du traitement et la maitrise du coût.

Cette nouvelle technique trouve sa place aussi bien en hémodialyse chronique qu'en hémodialyse aiguë, et le recours à ce mode de dialyse va contribuer à assurer un meilleur confort et une meilleure tolérance hémodynamique du dialysé.

Ce manuel concis s'adresse aussi bien aux néphrologues, aux médecins dialyseurs et aux réanimateurs, qu'aux étudiants en cours de spécialisation et aux infirmiers et techniciens des unités d'hémodialyse et des services de réanimation.

Je suis convaincu que les ingénieurs et les techniciens biomédicaux avec l'aide des industriels mettront en profit cette innovation pour offrir une nouvelle méthode d'épuration extra rénale au profit des hémodialysés chroniques et aigus.

Mes sincères compliments et mes vifs souhaits de succès au Professeur Mohamed Jalel HMIDA.

Professeur Taieb BEN ABDALLAH - Réanimateur - Néphrologue
Directeur du laboratoire de Recherche d'Immunologie,
de la Transplantation rénale et d'Immunopathologie
Service de Médecine Interne et de Néphrologie
Hôpital Charles Nicolle - Tunis.

LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS

- A.F.B : Acétate free biofiltration
- B.S.A : Biofiltration sans acétate
- D.T.D : Diamètre télédiastolique
- D.T.S : Diamètre télésystolique
- E.E.R : Epuration extrarénale
- F.C : Fréquence cardiaque
- H.D.A : Hémodialyse à l'acétate
- H.D.B : Hémodialyse au bicarbonate
- H.D.C : Hémodialyse conventionnelle
- H.D.F : Hémodiafiltration
- H.F : Hémofiltration
- HTA : Hypertension artérielle
- hTA : Hypotension artérielle
- N : Nombre
- N.S : Non significatif
- O.G : Oreillette gauche
- Osm : Osmolarité
- P : Test de Student
- P.A.D : Pression artérielle diastolique
- P.A.S : Pression artérielle systolique
- P.hyd : Pression hydrostatique
- P.onc : Pression oncotique
- P.P.I.D : Prise de poids interdialytique
- P.R.R : Plasma refilling rate
- P.T.H : Hormone parathyroïdienne
- S : Significatif
- U.F : Ultrafiltration
- W.S : Water Shift
- μs : Micro-siemens
- Δ : Variation
- 2-3 DPG : 2-3 diphosphoglycérate

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION

Le nombre de malades insuffisants rénaux chroniques ne cesse d'augmenter et en compte actuellement plus d'un million et demi de malades de part le monde qui vivent grâce à un traitement de suppléance qui est l'épuration extrarénale(E.E.R). Cette thérapeutique a connu une évolution remarquable depuis ses premières utilisations au cours des années cinquante. Cette évolution a porté essentiellement sur la mise au point de plusieurs variétés de techniques d'E.E.R (hémodialyse à l'acétate, hémodialyse au bicarbonate et dialyse péritonéale). De toutes ces techniques, l'hémodialyse au bicarbonate (H.D.B) reste jusqu'à nos jours la technique la plus utilisée dans le monde. Son avantage essentiel par rapport à l'hémodialyse à l'acétate(H.D.A), qu'elle a supplanté, est sa meilleure tolérance hémodynamique. Cependant, l'H.D.B est loin d'être une technique parfaite et malgré ses avantages par rapport à l'H.D.A, elle présente certains inconvénients qui ne limitent en rien son intérêt. Parmi ces inconvénients on peut citer le risque de contamination bactérienne du dialysat, la formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium dans le circuit hydraulique du générateur de dialyse et la faible performance d'élimination des moyennes molécules, notamment de la β2 microglobuline. Enfin, sa tolérance hémodynamique perdiatytique n'est pas absolue et certains malades dialysés tarés et âgés peuvent présenter des épisodes d'hypotensions artérielles perdialytiques amenant parfois à l'arrêt de la séance.

Dans le but de pallier à ces inconvénients, plusieurs techniques d'E.E.R ont été développées telles que l'hémofiltration (H.F), l'hémodiafiltration (H.D.F) et la biofiltration sans acétate plus connue sous le nom d' « acétate free biofiltration » (A.F.B). Ces techniques permettent d'améliorer certains inconvénients de l'H.D.B, mais malgré leurs avantages respectifs, elles n'ont pas connu une large diffusion à l'échelle internationale à cause de leurs coûts élevés. En effet pour qu'une

technique puisse se répondre, il est capital que son coût soit acceptable et pourrait être supporté par les budgets des systèmes de santé. C'est ainsi que l'idée de développer une technique qui permettrait d'améliorer la tolérance hémodynamique de l'H.D.B sans en élever le coût est née au sein de l'équipe d'hémodialyse de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis. La technique développée dérive de l'A.F.B et a été dénommée biofiltration sans acétate avec substitution de bicarbonate de sodium à 84‰ (B.S.A à 84‰) (1, 2,3).

II- LES PRINCIPES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'ÉPURATION EXTRA RÉNALE

L'épuration extra rénale a pour but l'élimination d'eau et des déchets ainsi que le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme, au moyen d'un échange de solutés et d'eau entre le sang du malade et une solution de dialyse de composition voisine de celle du liquide extracellulaire normal, au travers d'une membrane semi-perméable (Figure 1).

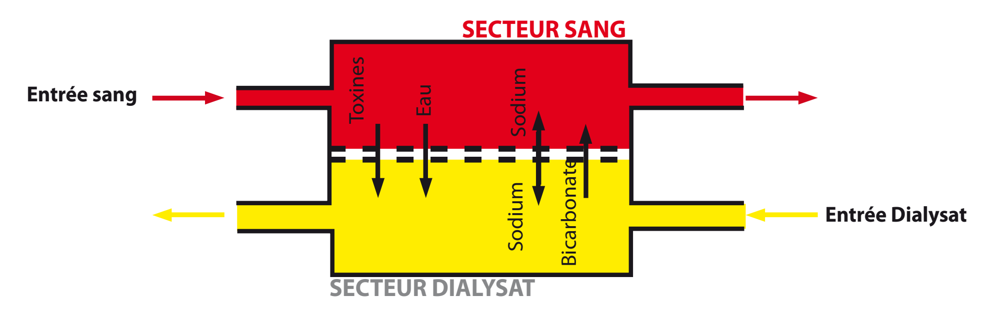


Figure 1 : Echange entre sang et dialysat à travers la membrane semi-perméable

Ces échanges entre sang du malade et solution du dialysat reposent sur deux principes physico-chimiques :

- La diffusion ou conduction
- La convection ou ultrafiltration

I-1- Diffusion ou conduction

La diffusion est un transfert passif de solutés sans passage de solvant à travers une membrane semi-perméable, selon un gradient de concentration jusqu'à l'obtention d'un équilibre de concentration de part et d'autre de la membrane (Figure 2). La quantité de solutés traversant la membrane par diffusion dépend de trois facteurs :

- le coefficient global de perméabilité du dialyseur
- la surface efficace de la membrane
- la différence de concentration de part et d'autre de la membrane

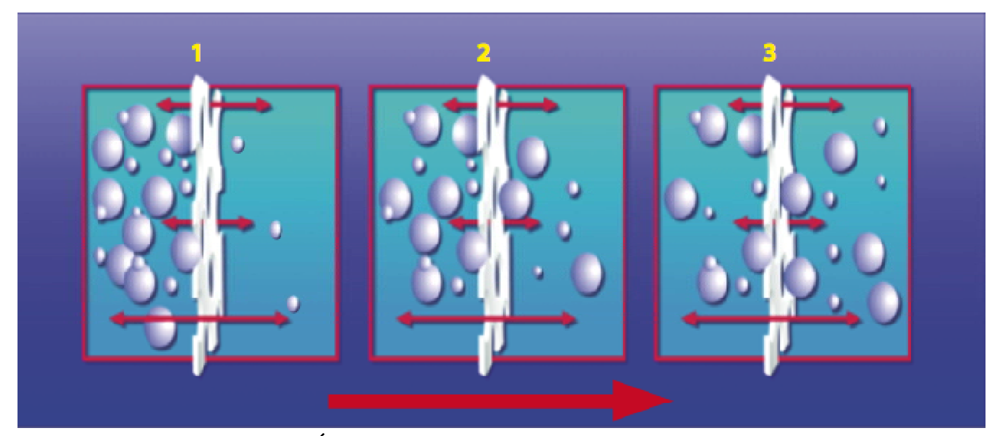


Figure 2 : Échange par Diffusion à travers le dialyseur.
(Passage de soluté sans passage d'eau)

La rapidité de diffusion d'une molécule est inversement reliée à son poids moléculaire. Ainsi le transfert diffusif est beaucoup plus efficace pour les solutés de faible poids moléculaire que pour les moyennes molécules. Ce mécanisme représente le facteur déterminant dans l'épuration des déchets azotés et la correction des troubles électrolytiques et acido-basiques.

II-2- Convection ou ultrafiltration

La convection ou ultrafiltration est un phénomène actif de transfert simultané de solvant et d'une fraction de son contenu en solutés, à travers une membrane semi-perméable, selon un gradient de pression hydrostatique (Figure 3). Le transfert des solutés par ultrafiltration dépend de trois facteurs :

- le coefficient de tamisage de la membrane
- la concentration moyenne du plasma en soluté
- le coefficient de filtration de la membrane

Cette ultrafiltration permet la soustraction du solvant (eau plasmatique) d'une part et l'extraction des solutés de poids moléculaires élevés contenus dans l'ultrafiltrat plasmatique d'autre part. Elle joue en conséquence un rôle important dans le maintien du poids sec du malade, puisqu'elle permet la soustraction d'eau accumulée entre les séances dans le secteur vasculaire. Pour améliorer l'efficacité de la dialyse par ce mécanisme, il faut choisir une membrane de haute perméabilité à l'eau, de grande surface et suffisamment résistante pour supporter un gradient de pression transmembranaire élevé.

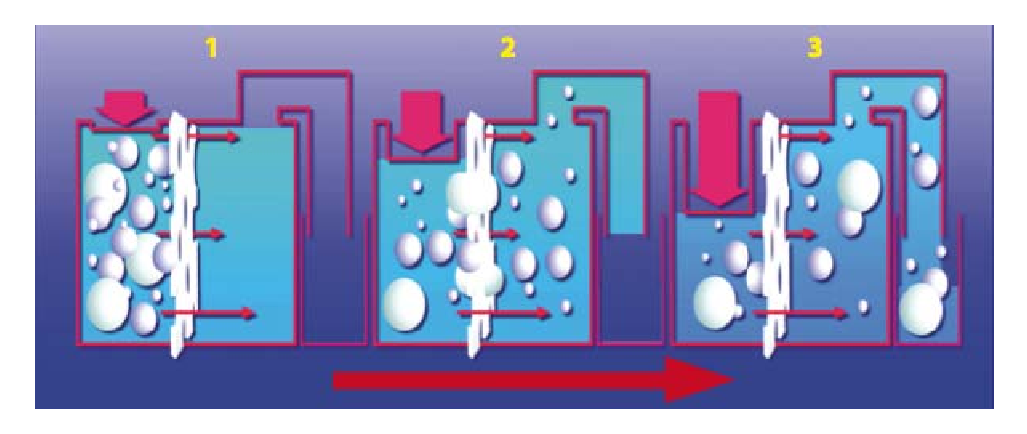


Figure 3 : Échange par ultrafiltration à travers le dialyseur.
(Passage d'eau et de soluté sans passage d'eau)

II-3- Substitution

C’est la compensation d’une partie ou de la totalité du solvant ultrafiltré. La composition électrolytique et le volume de la solution de compensation dépendent de la perte d’eau et des électrolytes occasionnées par l’ultrafiltration et la diffusion d’une part et des perturbations électrolytiques et acido-basiques qu’on souhaite corriger d’autre part.

III- LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES D’HÉMODIALYSE

La combinaison et l’importance relative de ces trois principes physico-chimiques d’épuration extra-rénale permettent de définir quatre techniques de dialyse (Figure 5, Tableau 1):

- Hémodialyse conventionnelle
- Hémofiltration
- Hémodiafiltration
- Biofiltration sans acétate

III-1- Les techniques d’hémodialyse conventionnelles

L’hémodialyse conventionnelle (H.D.C) est la technique d’épuration extra-rénale la plus utilisée actuellement dans le monde. Cette technique permet l’épuration du sang à travers une membrane semi-perméable qui divise le rein artificiel (dialyseur) en deux compartiments où circulent à contre courant le dialysât et le sang (Figure 4).

Le dialysât est une solution aqueuse, non stérile, ayant une composition voisine de celle d’un liquide extracellulaire. Il est dépourvu des solutés dont l’élimination est souhaitée (urée, créatinine et autres déchets azotés). Sa composition électrolytique moyenne est calculée pour corriger au mieux les perturbations qui peuvent se développer entre deux séances d’hémodialyse. Le dialysât frais

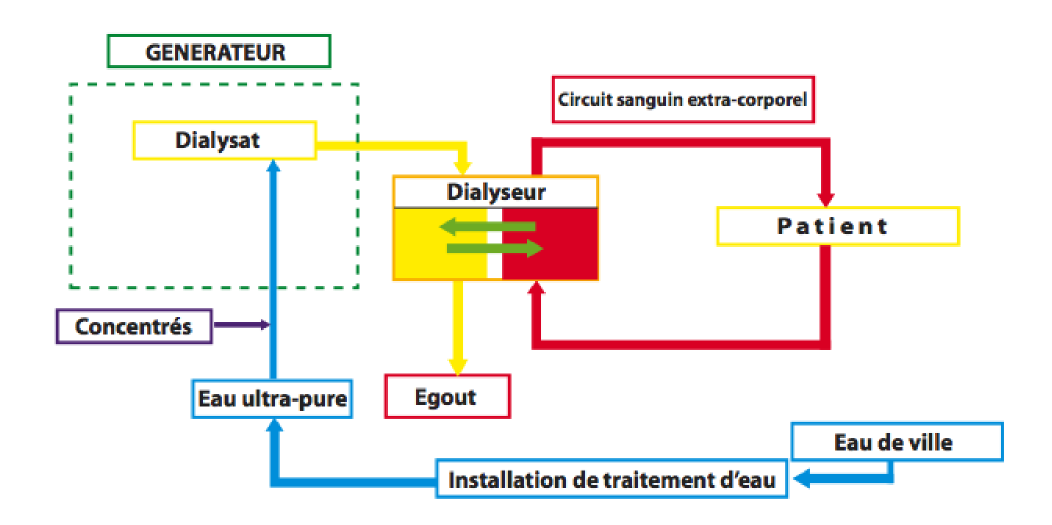


Figure 4 : Schéma simplifié d'une technique de dialyse conventionnelle.

La composition du bain de dialyse est dans l'ensemble standardisée. Des modifications de la composition de chaque électrolyte peuvent être réalisées en fonction de l'état du malade. Elles concernent la concentration en sodium, en potassium, en calcium et surtout le choix du tampon : acétate ou bicarbonate.

En hémodialyse conventionnelle le mécanisme des échanges entre le sang et le dialysat est diffusif prépondérant. Ces échanges permettent d'éliminer les petites molécules, de poids moléculaires inférieurs à 7.000 daltons, d'une part et de réguler l'équilibre hydro-électrolytique d'autre part. Les molécules de moyens poids moléculaire (ß2 microglobuline, vitamine B12...) sont faiblement éliminées par cette technique.

A- L'hémodialyse à l'acétate

Avec cette technique, le dialysât est préparé avec un tampon à l'acétate à partir d'un concentré unique. Ce tampon est rapidement converti en bicarbonates par le foie et le muscle.

Au cours de l'hémodialyse à l'acétate, le gradient de concentration de ce dernier entre sang et dialysât est important au début de la séance. Il y aura un transfert diffusif important du bain vers le sang et une fuite de bicarbonates vers le dialysât qui n'en contient pas. Le métabolisme de l'acétate en bicarbonate va maintenir ce gradient, et l'acétate continu à diffuser vers le sang avec une diffusion du bicarbonate dans le sens contraire.

L'acétate a été longtemps utilisé comme base tampon du fait que sa présence avec les ions calcium et magnésium dans le même concentré n'engendre pas de précipitations pour ces derniers. Actuellement ce tampon n'est plus recommandé en raison de ses effets délétères hémodynamiques et sur les échanges gazeux. L'acétate a un effet dépresseur myocardique par une probable toxicité myocardique directe et entraîne une vasodilatation périphérique responsable d'hypotension surtout marquée en hémodialyse chronique. Le métabolisme de l'acétate en bicarbonate augmente la consommation en oxygène source d'hypoxémie. Cette dernière est aggravée par une altération des échanges gazeux par effet shunt secondaire à une leucostase pulmonaire induite par la bioincompatibilité de l'acétate.

B - L'hémodialyse au bicarbonate

Le bicarbonate est un tampon physiologique. Son utilisation à la place de l'acétate dans les liquides de dialyse procure au malade une amélioration nette de la stabilité cardiovasculaire, de la tolérance à l'ultrafiltration et du confort général pendant les séances.

Au cours de l'hémodialyse au bicarbonate, le dialysât est préparé par un mélange extemporané de deux concentrés séparés, l'un pour le bicarbonate et l'autre pour le soluté acide. Ce dernier contient, en plus des chlorures de sodium, des sels de calcium, de magnésium et une faible quantité d'acétate (4 à 10mmol/l de dialysât). Au cours de la préparation instantanée du dialysât, l'acide acétique qui se trouve au niveau du concentré acide, permet d'éviter la formation de cristaux insolubles de bicarbonate de calcium et de magnésium.

L'H.D.B est la technique de dialyse de référence et la plus utilisée dans le monde. Cependant, elle est source de quelques complications notamment la survenue d'épisodes hypotensifs perdialytiques qui sont en rapport avec la présence de faible quantité d'acétate dans le dialysât. Celui-ci, par son action vasodilatatrice avec chute des résistances périphériques, et son action dépressive sur le myocarde peut être à l'origine d'une instabilité hémodynamique, surtout chez les malades à fonction cardiovasculaire limite ou présentant une altération du métabolisme de l'acétate (diminution de la masse musculaire, insuffisance hépatique …). En plus des effets délétères de l'acétate, le dialysât au bicarbonate présente un risque de contamination bactérienne élevé. L'utilisation de bicarbonate en cartouche diminue ce risque.

III-2- L'hémofiltration

L'hémofiltration utilise le principe de transfert convectif associé à une substitution de solution présentant une composition électrolytique voisine de celle du plasma. Le principe est basé sur l'ultrafiltration du sang sous l'influence d'une pression hydrostatique élevée à travers une membrane semi-perméable à forte perméabilité hydraulique, donnant naissance à un ultrafiltrat de l'autre côté de la membrane. Il n'y a pas d'utilisation de dialysat. La quantité importante d'ultrafiltrat perdu, d'eau et d'électrolytes, doit être compensée par l'injection d'un liquide de substitution en tenant compte de la perte de poids souhaitée. Le tampon utilisé est

soit le lactate ou le bicarbonate. Ce soluté de substitution est une solution stérile fourni soit sous formes de poches pourvus d'une A.M.M (autorisation de mise sur le marché) et commercialisées par l'industrie pharmaceutique, soit fabriqué en continu à partir du dialysat dans le centre même, c'est ce qui définit la technique dite « en ligne ».

L'hémofiltration est un mode d'épuration beaucoup plus efficace que la dialyse pour l'élimination des moyennes molécules, de 10 000 à 20 000 daltons (Peptides, ß2microgmobulines, Myoglobine,…). Elle entraîne moins de risque d'hypovolémie circulatoire, car la convection maintien la concentration plasmatique en électrolyte constante et n'engendre pas d'hypo-osmolarité. Par conséquent, elle permet une meilleure tolérance des séances (absence du syndrome de déséquilibre dialytique, moins de crampes et d'épisodes hypotensifs).

Cependant, le coût élevé de cette technique, la nécessité d'un environnement technologique spécifique (générateur à deux pompes, filtres à haute perméabilité hydraulique, poche de liquide de substitution,..), empêche sa réalisation à large échelle.

III-3- L'hémodiafiltration

L'hémodiafiltration associe à la composante diffusive de l'hémodialyse, la composante convective de l'H.F. Elle devrait théoriquement permettre de mieux épurer les toxines avec un spectre élargi de poids moléculaires, de petit (urée) à haut poids moléculaire (ß2microglobuline)

Cette technique comporte une ultrafiltration de volume variable, avec un volume de liquide extrait plus élevé que la perte de poids souhaitée. De ce fait il est nécessaire de compenser cette perte excessive de liquide par la substitution d'une solution stérile et apyrogène, comme en H.F.

Ce liquide de substitution est fourni par l'industrie pharmaceutique sous forme de poches stériles (H.D.F en poche) ou fabriqué en continu à partir du dialysat (H.D.F « en ligne »).

III-4- Les techniques de biofiltration sans acétate

A- Biofiltration sans acétate à 14‰

Au cours de cette technique, Le dialysat utilisé est sans tampon, acétate ou bicarbonate, dans le but d'éviter leurs inconvénients (formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium, contamination bactériologique du dialysat, effets hémodynamiques de l'acétate). La correction de l'acidose métabolique est assurée par la substitution d'un liquide, qui est une solution de bicarbonate de sodium 1/6 molaire ou 14‰ stérile et apyrogène. Cette solution, injectée en continu à la sortie du dialyseur sur la ligne veineuse de retour, permet un apport de 167 mmol de bicarbonate de sodium par litre. Le volume total de la substitution au cours de cette technique est de l'ordre de 6 à 8 litres par séance. Ce volume injecté sera ultrafiltré en plus de la perte de poids souhaitée.

Cette technique nécessite l'utilisation d'une membrane à haute perméabilité hydraulique et d'un générateur muni d'une pompe de perfusion.

B- Biofiltration sans acétate à 84‰

La .B.S.A à 84‰ est une technique d'E.E.R qui permet d'apporter la même quantité de bicarbonate qu'en biofiltration à 14‰ avec un volume six fois moindre (1 litre de bicarbonate molaire ou à 84‰, apporte 1000 mmol de bicarbonate de sodium, au lieu de 6 litres de bicarbonate à 14‰). Cet apport de bicarbonate se fait à l'aide d'une pompe de perfusion intégrée ou séparée d'un générateur d'hémodialyse conventionnelle. Le filtre utilisé est un dialyseur à faible coefficient de perméabilité hydraulique. Cette technique présente les mêmes avantages économiques et la même charge du travail que l'hémodialyse conventionnelle.

Le tableau ci-dessous résume les principales différences entre les différents modes d'épuration extra-rénale (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales différences entre les différents modes de dialyse utilisés au cours de l'E.E.R.

	H.D.C	H.F	H.D.F	B.S.A 14‰	B.S.A 84‰
Diffusion	+++	0	+++	++	++
Ultrafiltration	+	+++	+++	++	+
Dialysat	Acétate ou bicarbonate	0	Acétate ou bicarbonate	Sans tampon	Sans tampon
Substitution	0	Lactate ou Bicarbonate (Poche ou en ligne)	Lactate ou Bicarbonate (Poche ou en ligne)	Bicarbonate à 14‰	Bicarbonate à 84‰

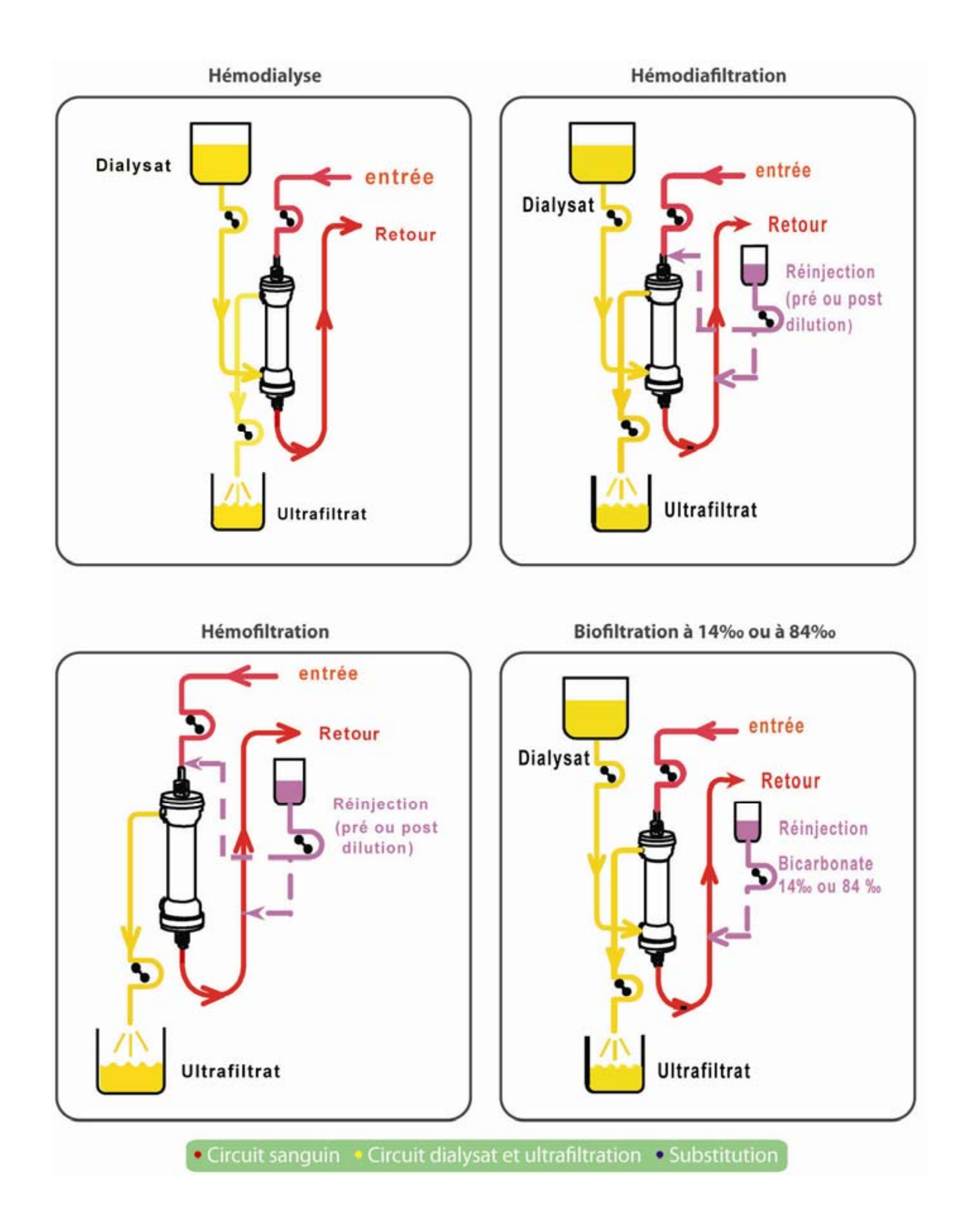


Figure 5 : Schéma démonstratif des différentes techniques d'épuration extra-rénale

IV-HISTORIQUE DE LA BIOFILTRATION SANS ACÉTATE

Devant les problèmes de contamination bactériologique et de formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium liées à la présence du tampon bicarbonate au début de l'utilisation de l'H.D.B et les effets délétères sur le plan cardio-vasculaire de la dialyse à l'acétate (H.D.A) l'idée d'une hémodialyse avec un dialysat sans tampon (acétate ou bicarbonate) a été élaborée par Von Stone et Michelli en 1980 (4). Lors de cette technique une solution de bicarbonate de sodium à 50% est perfusée en continue sur la ligne sanguine de retour (ligne veineuse) afin de corriger l'acidose métabolique et de compenser les pertes de bicarbonates par le filtre de dialyse. L'absence de tampon dans le dialysat permet d'obtenir une meilleure tolérance hémodynamique de la technique et un risque faible de contamination bactériologique du dialysat et de précipitation de cristaux de carbonate de calcium et de magnésium.

Cette idée séduisante n'a pas été suivie d'un développement important de la technique très probablement du fait que plusieurs équipes dans le monde ont pu réintroduire au cours de la période des années 80 la technique d'H.D.B à la place de l'H.D.A. La séparation du concentré d'H.D.B en deux fractions distinctes : une solution bicarbonate renfermant du bicarbonate de sodium molaire et une solution acide renfermant des électrolytes (sodium, chlore, potassium, magnésium et calcium) et une faible quantité d'acétate a permis ainsi de réduire le risque de formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium au niveau du dialysat. Malgré cette évolution technologique, la présence d'une faible quantité d'acétate au niveau de la fraction acide a été à l'origine de mauvaise tolérance clinique et hémodynamique perdialytique chez certains malades dialysés. Cette intolérance associe hypotension artérielle, malaise et crampes musculaires. Par ailleurs la contamination bactériologique du dialysat et la formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium ont continué à poser des problèmes mais à des degrés moindres aussi bien pour les malades dialysés (endotoxinémie)

que pour les générateurs (bouchage des circuits hydrauliques, dérèglement des sondes de mesure de la conductivité, de la température…).

En se basant sur le concept élaboré par Von Stone et Michelli, Béné (5) en 1985 a développé une technique de dialyse connue couramment sous le nom d' « acétate free biofiltration» (A.F.B). Cette technique utilise donc un dialysat sans tampon, ce dernier étant remplacé par une perfusion de solution de bicarbonate de sodium à 14‰ à raison de 6 à 8litres par séance au niveau du retour veineux. Afin de préserver l'équilibre hydrique du malade, ce volume de bicarbonate de sodium administré est ultrafiltré en majoration de la perte de poids souhaitée et il en résulte une ultrafiltration importante de 8 à 10 litres par séance.

Cette technique d'apparue séduisante n'a pu se répondre du fait du surcoût des séances qu'elle engendre. En effet, l'ultrafiltration importante au cours de la séance nécessite :

- Des générateurs spécifiques,
- Des membranes de dialyse possédant un coefficient de perméabilité hydraulique élevé,
- Une grande quantité de liquide de substitution par séance.

En 1992 Debure et coll. (6) ont montré la possibilité d'apporter la même quantité de bicarbonate de sodium qu'en B.S.A à 14‰ avec un volume six fois moindre (bicarbonate de sodium molaire ou 84‰) à l'aide d'une pompe de perfusion séparée du générateur et en se servant d'un filtre de dialyse possédant un faible coefficient de perméabilité hydraulique. Cette technique n'a été étudiée que pendant 12 séances et chez des malades insuffisants rénaux chroniques stables sur le plan clinique et hémodynamique.

Hmida et collaborateurs (3) ont utilisé en 1994 une technique similaire à celle décrite par Debure chez des malades insuffisants rénaux chroniques qui présentent une mauvaise tolérance hémodynamique à l'hémodialyse au bicarbonate. Elle s'en distingue par l'utilisation d'un concentré de dialyse

spécifique et par le recours à une deuxième pompe à sang du générateur pour passer le bicarbonate molaire assurant un couplage de la perfusion de bicarbonate et de la dialyse. Ainsi tout arrêt de l'une des pompes entraine automatiquement l'arrêt de l'autre. Cette dernière technique a été dénommée biofiltration sans acétate avec substitution de bicarbonate de sodium à 84‰ (B.S.A à 84‰). Elle a été testée et validée sur un nombre important de malades aussi bien stables qu'instables sur le plan hémodynamique et depuis plusieurs travaux ont été publiés (1, 2, 7-16). Enfin une unité de recherche a été crée en 2005 pour développer davantage cette technique dans l'optique de généraliser son utilisation chez tous les malades dialysés chroniques.

V- TECHNIQUE DE LA BIOFILTRATION SANS ACÉTATE AVEC SUBSTITUTION DE BICARBONATE DE SODIUM À 84‰

V-1- Principe

La B.S.A à 84‰ est une technique de dialyse utilisant un bain dépourvu de tampon (acétate ou bicarbonate) dans le but d'éviter les effets délétères liés à la présence de ces tampons au niveau du dialysat (mauvaise tolérance clinique et hémodynamique, contamination bactériologique et formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium au niveau du circuit hydraulique du générateur). La correction de l'acidose métabolique du malade et la compensation des pertes sanguines du bicarbonate au niveau du dialysat sont assurées par l'apport d'une solution de bicarbonate de sodium molaire (84‰) au niveau du piège à bulle veineux du circuit sanguin extra corporel. Le volume correspondant du bicarbonate de sodium injecté durant la séance sera ultrafiltré à travers la membrane du dialyseur en plus de la perte du poids souhaitée. La concentration de sodium au niveau du dialysat de la B.S.A à 84‰ est hypotonique par rapport

au plasma et ceci dans le but d'éviter le risque de surcharge sodé secondaire à l'apport de 900 à 1000 millilitres de bicarbonate de sodium molaire.

La simultanéité de la dialyse et de la substitution (injection de bicarbonate) doit être assurée au cours de la séance car toute substitution sans dialyse entraîne une alcalose métabolique avec hypernatrémie et toute dialyse sans substitution entraîne une acidose métabolique avec hyponatrémie (Figure6).

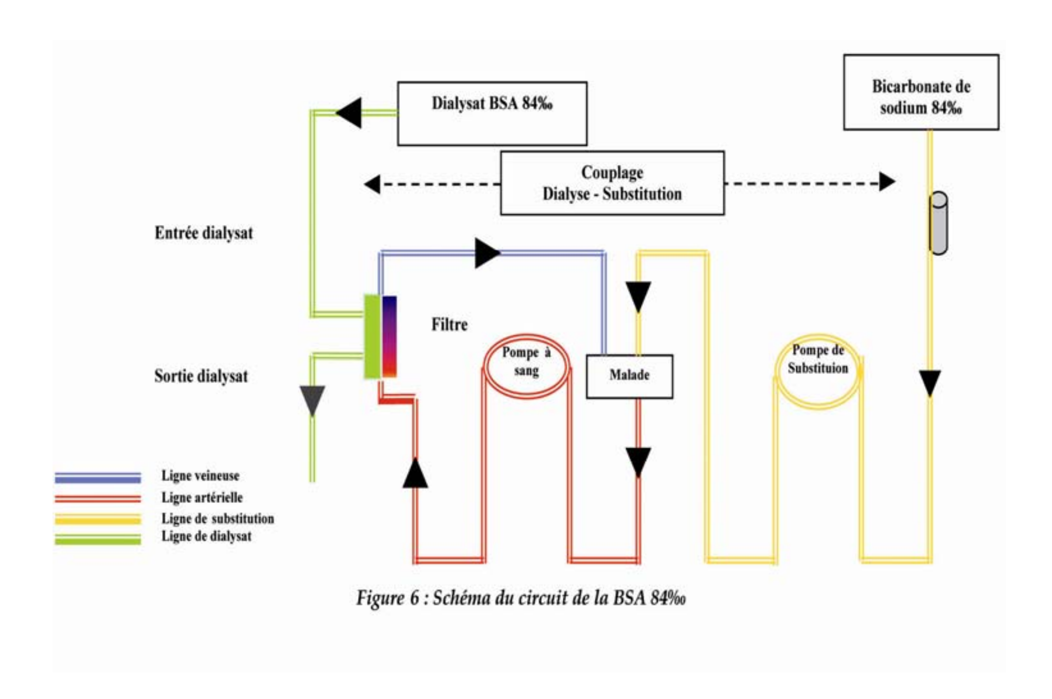


Figure 6 : Schéma du circuit de la BSA 84‰

V-2- Générateur de dialyse utilisé

Le générateur utilisé au cours de la technique de B.S.A à 84‰ est celui utilisé habituellement au cours de l'hémodialyse conventionnelle (Figure7). Le réglage de la conductivité se fait dans la fourchette de 12,8 à 13,3µs/cm. Ce réglage permet de donner, en cas d'utilisation de notre concentré de B.S.A, un taux de sodium au niveau du dialysat variant entre 119 et 124 mmol/L.



Figure 7: Technique de la biofiltration sans acétate à 84‰ sur une machine de dialyse Braun HD Secura.

V-3- Solution de substitution

La substitution est l'injection de la solution tampon au niveau du circuit sanguin de retour pour corriger l'acidose métabolique du malade et compenser les pertes de bicarbonates par diffusion (dialysat sans tampon) et ultrafiltration. La solution tampon utilisée au cours de la B.S.A à 84‰ est conditionnée sous forme de flacon en verre de 500 ml. L'injection de la solution tampon est assurée à l'aide d'une pompe à perfusion à débit réglable. Le débit utilisé est de l'ordre de 3,5 à 4,5 ml/kg/heure. Le volume injecté au cours d'une séance de 4 heures varie entre 900 et 1000 ml. La pompe de substitution peut être intégrée au niveau du générateur qui est doté d'un système de sécurité assurant un couplage entre la substitution et la dialyse et par conséquent tout arrêt de la substitution entraîne instantanément un arrêt de la dialyse et inversement (Figure 8). Ailleurs, une pompe à perfusion

séparée du générateur peut être utilisée. Cette pompe doit être munie d'une alarme sonore et visuelle indiquant l'arrêt de la substitution afin de permettre au personnel chargé de la surveillance de la séance d'intervenir rapidement pour assurer la simultanéité de la substitution et de la dialyse (Figure 9). L'utilisation de la technique de la B.S.A à 84‰ avec une pompe séparée du générateur nécessite une vigilance particulière de la part du personnel soignant qui doit intervenir rapidement en cas d'alarme d'arrêt de la dialyse ou de la substitution.

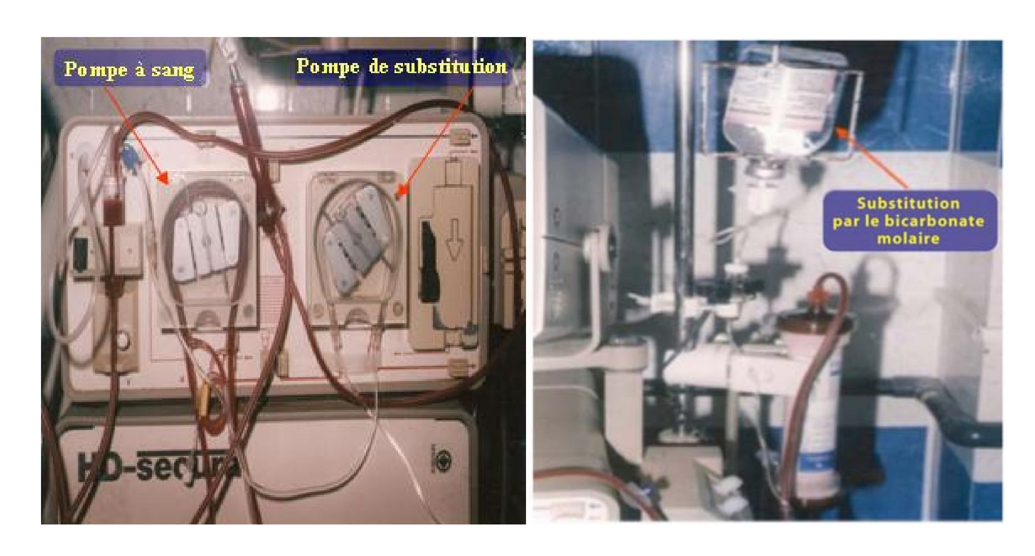


Figure 8 : Couplage substitution /dialyse au cours de la technique de la biofiltration sans acétate à 84‰ sur un générateur Braun HD Secura. (Pompe de substitution intégrée dans le générateur)





Figure 9 : Technique de la biofiltration sans acétate à 84‰ sur un générateur de dialyse Hospal: Integra® (à gauche) et Fresenius® :4008B (à droite). (Pompe de substitution indépendante du générateur)

V-4- Concentré de dialyse

Le concentré de dialyse que nous utilisons est un mélange de chlorure de sodium, de potassium, de calcium et de magnésium préparé industriellement par la société des industries pharmaceutiques de Tunisie (SIPHAT) et conditionné dans des bidons de 5 ou 10 litres (Tableau2).

Le concentré de biofiltration est aspiré par la sonde acide (Figure 11). La quantité du concentré utilisée au cours d'une séance de 4 heures varie entre 4 à 5 litres. La dilution du concentré dans une fourchette de conductivité variable entre 12,8 et 13,3µs/cm donne un dialysat hypotonique avec une concentration de sodium variable entre 119 et 124 mmol/l. L'utilisation de ce dialysat hypotonique est nécessaire pour éliminer par diffusion une grande quantité de sodium apportée par la perfusion de bicarbonate de sodium au cours de la séance évitant ainsi le risque de surcharge sodée. Le même concentré électrolytique de biofiltration sans

acétate à 84‰ a été utilisé pour réaliser la technique de biofiltration sans acétate à 14‰ en utilisant une conductivité à 15 µs/cm.

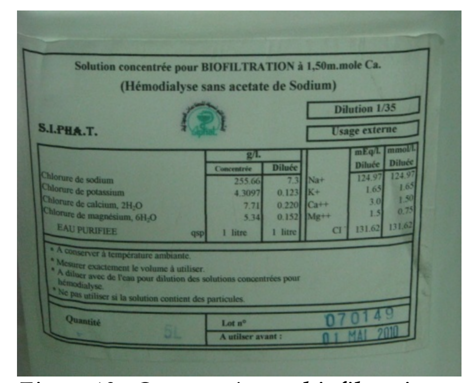


Figure 10 : Concentré pour biofiltration (Produit de S.I.PHA.T).



Figure 11 : Concentré pour biofiltration aspiré par la sonde acide.

Tableau 2 : Composition électrolytique en g/l des concentrés acides pour H.D.B et B.S.A (Produits S.I.PHA.T).

	Concentré acide pour H.D.B	Concentré acide pour B.S.A
Chlorure de sodium	210,70	255,66
Chlorure de potassium	5,22	5,22
Chlorure de calcium	7,71	7,71
Chlorure de magnésium	3,56	3,56
Acide acétique glacial	6,31	__

L'utilisation d'un concentré d'électrolytes sans tampon est à l'origine d'une augmentation de la concentration du chlore dont il faudra tenir compte dans la composition du dialysat. Comparé à la B.S.A à 14‰, cette concentration du chlore est moins importante au cours de la B.S.A à 84‰. Ainsi la composition électrolytique du dialysat est différente en fonction des techniques (Tableau 3). Cette composition dépend de la concentration en électrolytes du concentré et de la dilution (conductivité).

Tableau 3 : Composition électrolytique (moyenne en mmol/l) du dialysât au cours de L'H.D.B, de la B.S.A à84‰ et de la B.S.A à 14‰ (A.F.B).

	H.D.B (N = 30)	B.S.A à 14‰. (N = 23)	B.S.A à 84‰ (N=30)
Sodium	142,9	139,6	120,9
Potassium	2,10	2,09	2,02
Calcium	1,61	1,7	1,55
Chlore	113,6	144,7	125,1
Conductivité us/cm	14,3	15	13,1

N : nombre de séances

V-5- Filtre de dialyse

Contrairement à la biofiltration sans acétate à 14‰, le volume du liquide de substitution utilisé au cours de la B.S.A à 84‰ est six fois moindre et il est de l'ordre de un litre par séance. De ce fait, l'ultrafiltration au cours de la séance de B.S.A à 84‰ n'étant pas important (2 à 4 litres) et il est possible d'utiliser les mêmes filtres que pour l'H.D.B.

VI - TOLÉRANCE CLINIQUE ET HÉMODYNAMIQUE DE LA BIOFILTRATION SANS ACÉTATE À 84‰

La bonne tolérance clinique de la séance d'hémodialyse représente l'objectif le plus important du traitement de suppléance des malades insuffisants rénaux chroniques. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la mauvaise tolérance clinique d'une séance d'hémodialyse (tares du patient, technique de dialyse inappropriée à l'état du malade, etc.…). Cette mauvaise tolérance clinique perdialytique est l'incident le plus fréquent au cours de la séance de dialyse. Elle se traduit par plusieurs manifestations telles qu'hypotension artérielle, vertige, céphalée, malaise, crampes musculaires et vomissements. L'hypotension artérielle

perdialytique est considérée comme l'incident le plus grave car il peut être la source de complications (ischémie myocardique, accident vasculaire cérébral, thrombose de la fistule artério-veineuse, etc...) et de sous-dialyse par arrêts itératifs de la séance.

Comparée à l'H.D.B, la B.S.A à 84‰ possède une meilleure tolérance clinique et ce en réduisant la fréquence des hypotensions artérielles ainsi que des autres manifestations d'intolérance clinique. Plusieurs travaux réalisés par notre équipe depuis le début de notre expérience en 1994 ont permis de mettre en évidence cette meilleure tolérance aussi bien chez les malades atteints d'une insuffisance rénale aigue que chez les dialysés chroniques.

Le premier travail (1-3) réalisé au début de notre expérience, nous a permis de valider l'efficacité et la performance de la technique à court terme. Il a été réalisé chez six patients insuffisants rénaux chroniques présentant une intolérance hémodynamique à l'hémodialyse au bicarbonate. Ces patients ont suivi un traitement de suppléance par la technique de B.S.A à 84‰ pendant 325 séances. Les résultats obtenus ont été comparés au même nombre de séances d'hémodialyse au bicarbonate réalisées chez les mêmes malades (le malade étant son propre témoin). L'analyse de ces résultats a montré une réduction des épisodes hypotensifs per-dialytiques qui passent de 24,6% en hémodialyse au bicarbonate à 15,3% en biofiltration sans acétate à 84‰ ($p<0,003$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Tolérance hémodynamique au cours des séances de B.S.A à 84‰ et d'H.D.B.

Patients	Nombre de séances	Techniques d'E.E.R.	Episodes d'hTA	% d'hTA par séance
N°1	99	BSA 84‰	36	36,3%
		HDB	46	46,4%
N°2	89	BSA 84‰	4	4,4%
		HDB	8	8,9%
N°3	72	BSA 84‰	1	1,3%
		HDB	7	9,7%
N°4	36	BSA 84‰	2	5,5%
		HDB	6	16,6%
N°5	25	BSA 84‰	7	28%
		HDB	12	48%
N°6	4	BSA 84‰	0	0%
		HDB	1	25%
TOTAL	325	BSA 84‰	50	15,3%
		HDB	80	24,6%

hTA : hypotension artérielle

Le deuxième travail a porté sur 10 malades intolérants à l'H.D.B qui ont été inclus dans une étude prospective sur une période moyenne de 22 mois et ce dans le but de valider cette technique à moyen terme (7, 8). Cette étude est composée de deux étapes successives. Dans une première étape, nous avons étudié la tolérance hémodynamique de la technique sur une période moyenne de 4 mois (avec des extrêmes allant de 2 à 5 mois). Durant cette phase d'étude, nous avons utilisé un bain de dialyse à 127 mmol/L de sodium et un débit de perfusion constant de un litre de bicarbonate de sodium à 84‰. La surveillance des malades a porté essentiellement sur la mesure horaire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Tous les incidents perdialytiques ont été notés (hypotension artérielle, crampe musculaire, vomissement....).

Au cours de cette première étape de l’étude, nous avons comparé tous les mois, la fréquence mensuelle des hypotensions artérielles perdialytiques au cours de la B.S.A à 84‰ par rapport à sa fréquence quand le malade était en H.D.B (le malade étant son propre témoin). Dès que la fréquence des hypotensions perdialytiques diminue au cours de la B.S.A à 84‰ et que la différence devient statistiquement significative le malade sort de la première étape et passe dans l’étape suivante.

Lors de la deuxième étape, nous avons étudié les effets hémodynamiques, cardio-vasculaires ainsi que les autres effets cliniques et biologiques de la B.S.A à 84‰. Pour ce faire, nous avons comparé 2440 séances de B.S.A à 84‰, chez dix malades (groupe B.S.A à 84‰) au même nombre de séances réalisées chez 10 autres malades dialysés au bicarbonate et ne présentant pas d’intolérance hémodynamique perdialytique (groupe H.D.B). Les deux groupes sont appariés pour l’âge, l’ancienneté en hémodialyse, l’étiologie de l’I.R.C et les tares.

Pendant cette étape la surveillance clinique a porté essentiellement sur la mesure horaire de la pression artérielle et le relevé des incidents perdialytiques. Une échocardiographie a été réalisée chez les deux groupes de malades au début et à la fin de l’étude à la recherche des signes d’hypertrophie ventriculaire gauche.

Au cours de cette phase de l’étude, nous avons adapté le taux du sodium au niveau du dialysat et le débit de perfusion du bicarbonate de sodium molaire aux données biologiques et cliniques afin de pallier à certains cas d’hypernatrémie post-dialytiques et à la prise de poids interdialytique (P.P.I.D) qui ont été notée chez les patients du groupe B.S.A à 84‰ au cours de la première étape. Pour ce faire nous avons ramené le sodium du dialysat dans une fourchette allant de 119 à 124mmol/l avec pour objectifs une natrémie en fin de séance dans les limites physiologiques et une P.P.I.D inférieure ou égale à 5% du poids sec pour tous les malades.

La comparaison de la tolérance hémodynamique perdialytique entre les deux techniques durant la première phase de l'étude qui a comporté 475 séances a montré une amélioration nette quand le malade passe de la dialyse au bicarbonate à la B.S.A à 84‰ (Tableau 5). En effet, nous avons enregistré 15,7% de chutes tensionnelles en B.S.A à 84‰ contre 30,1% en H.D.B (p<0,0001) et ceci malgré une ultrafiltration nette plus élevée (4095 ± 541ml, versus 3252 ± 544 avec p <0,001) permettant d'atteindre le poids sec à la fin de chaque séance de B.S.A à 84‰. Cette bonne tolérance hémodynamique apparaît dès les premiers jours de l'étude et la réduction des épisodes hypotensifs perdialytiques devient très significative après 4 mois en moyenne avec une variabilité allant de 2 à 5 mois. Cette amélioration de la tolérance hémodynamique perdialytique persiste à long terme pour atteindre des valeurs proches de celles du groupe de malades dialysés régulièrement au bicarbonate et indemnes d'intolérance hémodynamique au bicarbonate.

Tableau 5 : Tolérance hémodynamique de la B.S.A à 84‰ et de l'H.D.B au cours de la phase I et II de l'étude.

		H.D.B	B.S.A à 84‰	P
Phase I (Le malade est son propre témoin)	Nombre de séances	475	475	
	Nombre et fréquence des épisodes d'hTA	143(30,1%)	75(15,7%)	<0,0001
		H.D.B	B.S.A à 84‰	P
Phase II (Deux groupes de malades)	Nombre de séances	2440	2440	
	Nombre et fréquence des épisodes d'hTA	195 (7,99%)	239 (9,79%)	<0,03

hTA : hypotension artérielle

Les autres incidents qui ont émaillé le déroulement des séances au cours des deux phases de l'étude sont rapportés dans le tableau 6. Au cours de la première période nous avons enregistré moins de vomissements et de crampes avec la technique de B.S.A à 84‰ qu'avec l'H.D.B. Par contre nous avons noté 2,31% de pics hypertensifs en B.S.A à 84‰ contre 0,2% en H.D.B. La fréquence de ces pics hypertensifs perdialytiques a augmenté au cours de la deuxième phase de l'étude mais tout en restant à des valeurs significativement inférieures à celle du groupe témoin, dialysé habituellement au bicarbonate. Néanmoins, un malade aux antécédents d'hypertension artérielle bien jugulée par l'H.D.B a développé de nouveau une hypertension artérielle au bout de 6 mois de dialyse avec la B.S.A à 84‰ ce qui a nécessité l'arrêt de la technique et le retour à l'H.D.B. Les 9 malades restants ont poursuivi la dialyse avec la technique de B.S.A à 84‰ jusqu'à la fin de l'étude sans aucun problème avec une durée moyenne de 22 mois et des extrêmes allant de 18 à 38 mois. Pour les autres incidents, les résultats enregistrés au cours de la première période de l'étude ont été confirmés au cours de la deuxième phase de l'étude. En effet, par rapport à l'H.D.B, la B.S.A à 84‰ permet une réduction significative des crampes musculaires et des vomissements.

Tableau 6 : Incidents perdialytiques au cours de la phase I et II de l'étude.

		H.D.B	B.S.A à 84‰	P
Phase I (Le malade est son propre témoin)	Nombre de séances	475	475	
	Pics hypertensifs	0,21%	2,31%	P<0,001
	Vomissements	1,68%	0,84%	P<0,01
	Crampes musculaires	1,68%	0,28%	P<0,001
		H.D.B	B.S.A à 84‰	P
Phase II (Deux groupes de malades)	Nombre de séances	2440	2440	
	Pics hypertensifs	10,3%	8,03%	P<0,001
	Vomissements	1,75%	0,65%	P<0,01
	Crampes musculaires	1,43%	0,25%	P<0,001

Les épisodes de P.P.I.D (supérieure à 5% du poids sec) qui étaient significativement plus importante au cours de la première phase de l'étude chez les malades dialysés par la technique de B.S.A à 84‰ ont baissé au cours de la deuxième phase de l'étude (Tableau 7). Cette baisse est secondaire à l'ajustement du débit de perfusion de bicarbonate de sodium à 84‰ et de la concentration du sodium au niveau du dialysat à des valeurs entraînant moins de soif et de prise de poids interdialytique excessive pouvant exposer au risque de surcharge hydrosodée.

Tableau 7 : P.P.I.D en grammes au cours de la la phase I et II de l'étude.

	B.S.A à 84‰	H.D.B	P
Phase I	4095 ± 541	3252 ± 544	<0,001
Phase II	3275 ± 420	3180 ± 749	N.S

Le contrôle échocardiographique pratiqué chez le groupe de B.S.A à 84‰ au début et à la fin de l'étude n'apas montré d'augmentation de la taille du ventricule gauche (comme en témoigne l'épaisseur du septum qui est en moyenne de 11,8 mm au début et de 12,1 mm à la fin (Tableau 8).

Tableau 8 : Paramètres échocardiographiques chez les malades du groupe B.S.A à 84‰ au début et à la fin de l'étude.

	Début de l'étude	Fin de l'étude	P
D.T.D (millimétre)	51,3 (42-68)	48,3 (44-57)	N.S
D.T.S (millimétre)	32,4(27-37)	30,6 (24-36)	N.S
S.I.V (millimétre)	11,8(10-16)	12,1(9-14)	N.S
O.G (millimétre)	42,2(37-48)	41(36-50)	N.S

D.T.D : Diamètre télédiastolique ; D.T.S : Diamètre télésystolique ;
S.I.V : Septum interventriculaire ; O.G : Oreillette gauche

De même la comparaison du groupe B.S.A à 84‰ au groupe témoin dialysé au bicarbonate, n'a pas montré de différence entre les paramètres échographiques mesurés en fin d'étude (Tableau 9).

Tableau 9 : Paramètres échocardiographiques chez les malades du groupe B.S.A à 84‰ et du groupe H.D.B à la fin de l'étude.

	Groupe B.S.A à 84‰	Groupe H.D.B	P
D.T.D (milliméter)	48,33 (44-57)	50(45-62)	N.S
D.T.S (milliméter)	30,6 (24-36)	32,28(28-41)	N.S
S.I.V (milliméter)	12,1(9,5-14)	12,04(9-15)	N.S
O.G (milliméter)	41(36-50)	37,25(30-45)	N.S

D.T.D : Diamètre télédiastolique ; D.T.S : Diamètre télésystolique ;
S.I.V : Septum interventriculaire ; O.G : Oreillette gauche

Le troisième travail, non encore publié, a concerné le suivi à long terme de la tolérance clinique de notre technique. Au cours de cette étude, deux malades ont été suivis sur une période respective de 108 et de 126 mois. Chaque patient a subi un traitement par B.S.A à 84‰. Un total de 2740 séances à été réalisé. Ces deux malades ont des antécédents d'hypertension artérielle qui est soit équilibrée par la dialyse au bicarbonate (patient1) soit équilibrée par un inhibiteur calcique (patient2). Les résultats ont montré que l'incidence de l'hypotension artérielle diminue de façon significative et la tolérance hémodynamique s'améliore à long terme avec cette technique (tableau10). Par ailleurs, les incidents perdialytiques chez les deux patients (crampes musculaires, vomissement et malaise) ont diminué d'une manière significative au cours de l'étude (Tableau11)

Tableau 10 : Tolérance hémodynamique au cours de la B.S.A à 84‰ chez les deux patients de l'étude (P1 et P2).

Chronologie des années		1ére	2éme	3éme	4éme	5éme	6éme	7éme	8éme	9éme	10éme
Nombre de séances	P1	157	156	156	156	156	156	156	156	156	155
	P2	89	90	100	136	157	156	156	158	138	
P.P.I.D (% PS)	P1	6,7%	5,5%	5,7%	3,2%	2,7%	2,7%	2,6%	2,58%	3%	4,3%
	P2	3,7%	3,7%	2,7%	2,3%	2,2%	1,68%	1,66%	1,42%	2,3%	
Incidence des hypotensions artérielles perdialytiques	P1	27%	17%	18%	12%	9%	4,4%	0,5%	1,5%	1,9%	1,3%
	P2	8%	7%	4,1%	4%	5,5%	0,6%	0%	0,6%	2,1%	

P.P.I.D (%PS) = Prise de poids interdialytique exprimée en pourcentage par rapport au poids sec

Tableau 11 : Incidents perdialytiques chez chez les deux patients de l'étude (P1 et P2).

Incidents		H.D.B	B.S.A à 84‰	P
Crampes musculaires	P1	0,9%	0,08%	0,03
	P2	12,9%	0,12%	<0,001
Vomissements	P1	1,53%	0,08%	0,02
	P2	5,8%	0,64%	<0,001
Malaise	P1	1,2%	0,8%	0,09
	P2	11,7%	0,7%	<0,001

Chez le patient N°1, nous avons noté au début de l'étude avec l'utilisation d'un taux de sodium dans le bain de dialyse à 127 mmol/L, une augmentation des prises de poids interdialytiques à l'origine de la survenue de pics hypertensifs perdialytiques sans pour autant induire d'hypertension artérielle au long cours. La diminution de la concentration du sodium dans le dialysat a permis d'obtenir des natrémies postdialytiques dans la fourchette physiologique et ainsi de réduire considérablement la survenue des pics hypertensifs perdialytiques. Ce patient n'a pas développé de nouveau d'hypertension artérielle après 10 ans de B.S.A à 84‰ malgré des antécédents d'HTA avant la dialyse. Pour le deuxième patient, l'équilibre tensionnel est resté stable et on n'a pas eu à ajuster son traitement antihypertenseur initial tout au le long de l'étude. Par ailleurs, les contrôles échocardiographiques effectués au fil des années n'ont pas révélé de signes d'hypertrophie du ventricule gauche chez les deux patients.

Le quatrième travail (9, 11) s'est intéressé à la tolérance de la technique de la B.S.A à 84‰ chez les malades insuffisants rénaux aigus. Au cours de cette étude 15 malades présentant un tableau d'insuffisance rénale aigue associée à une altération de leur état hémodynamique ont été inclus. Cette défaillance de l'état hémodynamique est secondaire à un sepsis grave compliqué d'un état de choc septique chez onze patients et à un état de choc cardiogénique post chirurgie cardiaque chez quatre malades. La technique de B.S.A à 84‰ a été utilisée de première intention chez 10 malades et après mauvaise tolérance hémodynamique d'autres techniques chez 5 malades (2 cas après échec de l'hémodiafiltraiton et 3 cas après échec de l'H.D.B). La teneur en sodium du dialysat utilisée au cours de cette étude est variable en fonction de la natrémie prédialytique du malade et ce afin d'éviter le risque d'hypernatrémie post-dialytique. Cette teneur en sodium du

dialysat a varié entre 119 et 127mmol/l. le nombre total des séances de B.S.A à 84‰ réalisé a été de 57 séances avec une moyenne de 4 séances par malade et des extrêmes allant de 1 à 13 séances. La tolérance hémodynamique de la plupart des séances (48 sur 57 soit 84%) a été très bonne autorisant parfois la diminution des posologies des catécholamines au cours de la séance devant la normalisation des valeurs de la pression artérielle (18 séances). Chez deux malades cette dégression des doses de catécholamines a été suivie d'un sevrage définitif. Le nombre d'épisodes d'hypotension artérielle chez les malades a été de 12 épisodes pour 57 séances soit un taux de 21%. Ces épisodes hypotensifs ont été notés au cours de 9 séances et ont nécessité dans tous les cas la perfusion de sérum physiologique et l'augmentation des doses de catécholamines. L'arrêt de la séance au bout de 3 heures a été nécessaire chez un seul malade et ce malgré l'augmentation des doses des catécholamines, le remplissage vasculaire et l'arrêt de l'ultrafiltration.

Chez les malades qui ont bénéficié d'un monitorage hémodynamique par sonde de Swan Ganz (9 malades et un total de 26 séances) les données du cathétérisme droit ont montré qu'il existe une augmentation constante des résistances artérielles systémiques associée parfois à une augmentation du débit cardiaque chez tous les malades qui ont présenté une bonne tolérance de la technique.

Le cinquième travail (16) et le dernier que nous avons réalisé dans le cadre de l'étude de la tolérance clinique de la technique de B.S.A à 84‰ par rapport à l'H.D.B a eu pour objectif de comparer la tolérance hémodynamique entre ces deux techniques en étudiant plus particulièrement la variation de la volémie plasmatique perdialytique par hémoscan (générateur Intégra®). Cette étude prospective en Cross Over a porté sur 357 séances chez 30 malades

insuffisants rénaux chroniques stables sous H.D.B (180 séances d'H.D.B et 177 séances de B.S.A à 84‰).

Sur le plan hémodynamique, nous avons noté que les variations de la pression artérielle systolique (P.A.S) entre le début et la fin de la séance sont statiquement significatives. Par contre il n'y a pas de modifications significatives de la pression artérielle diastolique (P.A.D) et de la fréquence cardiaque (F.C) malgré une légère accélération de la F.C. en fin de séance de H.D.B (Tableau 12).

Quant à la volémie plasmatique perdialytique, elle baisse beaucoup moins en fin de séances avec la B.S.A à 84‰ qu'avec l'H.D.B avec une différence statistiquement significative (Tableau 13).

Tableau 12 : Profil hémodynamique au cours de l'H.D.B et de la B.S.A à 84‰.

		H.D.B	B.S.A à 84 ‰	P
PAS (cmHg)	**T0**	15,00 ± 1,58	14,92 ± 1,72	
	T2	13,89 ± 1,54	14,14 ± 1,56	
	T4	13,66 ± 1,65	13,97 ± 1,67	
ΔPAS		-1,34 ± 1,62	-0,96 ± 1,28	0,016
PAD (cmHg)	**T0**	8,23 ± 0,82	8,31 ± 0,84	
	T2	7,55 ± 0,80	7,68 ± 0,83	
	T4	7,46 ± 0,75	7,66 ± 0,72	
ΔPAD		-0,77 ± 0,80	-0,64 ± 0,80	0,134
FC	**T0**	67,98 ± 8,54	68,17 ± 8,86	
	T2	69,73 ± 10,83	69,16 ± 11,01	
	T4	70,77 ± 11,01	69,60 ± 11,38	
ΔFC		2,80 ± 7,52	1,43 ± 8,65	0,057

ΔPAS = PAS T4-PAS T0 ; ΔPAD = PAD T4-PAD T0 ; ΔFC = FC T4-FC T0

Tableau 13 : Variation de la volémie plasmatique en pourcentage au cours de l'H.D.B et de la B.S.A à 84‰.

	H.D.B	B.S.A à 84‰	P
T30	-2,276 ± 0,760	-1,950 ± 1,331	<0,07
T60	-3,513 ± 1,676	-2,835 ± 1,841	<0,001
T90	-4,338 ± 2,159	-3,265 ± 2,468	<0,001
T120	-4,935 ± 2,462	-4,120 ± 2,425	<0,001
T150	-5,533 ± 2,716	-4,659 ± 2,896	<0,001
T180	-6, 430 ± 2,883	-5,200 ± 2,848	<0,001
T210	-7,003 ± 2,867	-5,639 ± 3,115	<0,001
T240	- 7,451 ± 2,966	-5,981 ± 3,504	<0,001
∆ Volémie	- 7,053 ± 2,932	- 5,791 ± 3,441	<0,001

Par ailleurs les autres incidents perdialytiques sont moins fréquents avec la technique de B.S.A à 84‰ qu'avec l'H.D.B (Tableau14).

Tableau 14 : Incidents per-dialytiques au cours de l'H.D.B et de la B.S.A à 84‰.

Incidents	H.D.B (N=180)		B.S.A à 84 ‰ (N=177)		p
	Nombre	% par séance	Nombre	% par séance	
Hypotension	5	2,8 %	1	0,56 %	0,045
Hypertension	1	0,55 %	3	1,70%	0,158
Crampes musculaires	2	1,11 %	0	0 %	0,158
Vertiges	3	1,66 %	0	0 %	0,083

N : nombre de séance

La revue de la littérature : Dans la littérature un seul article (19) s'est intéressé a l'étude de la tolérance hémodynamique au cours de la B.S.A à 84‰ (dénommée dialyse sans acétate). Les auteurs ont comparé les variations de la volémie plasmatique perdialytique au cours de la B.S.A à 84‰ à celles notés lors de l'H.D.B et de la B.S.A à 14‰. Aucune différence significative n'a été notée.

Par contre un nombre plus important d'études à comparé la tolérance hémodynamique globale de la B.S.A à 14‰ par rapport à l'H.D.B. Manno (20) rapporte une diminution de l'incidence des hypotensions artérielles qui passe de 32% au cours de l'H.D.B à 17% au cours de la B.S.A à 14‰. Zucchli et Coll (21) montrent dans une étude de 104 séances durant une période de 4 mois, une diminution de la fréquence des épisodes hypotensifs de 14% à 5,3%.

Kuno (22) rapporte 2,6% d'épisodes hypotensifs au cours de la B.S.A à 14‰ contre 8,4% au cours de l'H.D.B. Peticlerc (23) montre au cours d'une étude comparative ouverte en « cross over » que le nombre de séances compliquées d'hypotension artérielle ou ayant nécessité l'injection de sérum salé est plus élevé en H.D.B (48 séances) qu'en B.S.A à 14‰ .

La persistance de l'amélioration de l'état hémodynamique à moyen terme a été aussi retrouvée au cours de la B.S.A à 14‰. En effet, Verzatti et Coll (24) montrent dans un travail effectué sur 41 malades diabétiques que la fréquence des hypotensions artérielles commence à diminuer à partir du sixième mois, de 40% pour atteindre un taux de 10% à la fin de la première année de B.S.A à 14‰.

Ainsi, toutes ces études montrent la supériorité de la B.S.A à 14‰ et à 84‰par rapport à l'H.D.B sur le plan hémodynamique. Concernant la comparaison de la tolérance hémodynamique entre la B.S.A à 84‰ et à 14‰ deux études seulement ont été rapportées. La première rapportée par Duranti (17) qui ne trouve aucune différence significative de la baisse de la volémie perdialytique entre les deux techniques. La deuxième a été réalisée par notre équipe (non encore publié)

montre une baisse moins importante de la volémie en fin de séance en faveur de la B.S.A à 84‰ (Tableau 15). Cependant, ces résultats méritent une évaluation plus poussée étant donné le faible échantillon de notre étude qui a porté sur 42 séances.

Tableau 15: Comparaison de la variation de la volémie plasmatique perdialytique entre les deux techniques de B.S.A (14 et 84‰), Etude en cross over avec un nombre de séances =42.

	B.S.A à 14‰	B.S.A à 84‰	P
Ultrafiltration nette (en ml)	2370	2383	0,87
Variation de la volémie plasmatique (début – fin de dialyse)	-8,68 %	-7,40 %	0,010
Variation de la natrémie (début- fin de dialyse) en mmole/l	+0,516± 0,028	+0,329±0,014	0,91

Facteurs de la meilleure tolérance hémodynamique de la B.S.A : La meilleure tolérance hémodynamique de la B.S.A (84‰ ou 14‰) par rapport à l'H.D.B trouve ses explications dans plusieurs facteurs :

- L'absence d'acétate dans le dialysat.
- La moindre production d'endotoxines dans le dialysat.
- Une meilleure réponse face à l'ultrafiltration et à la baisse de l'osmolarité plasmatique, au cours de la séance de dialyse.

Absence d'acétate dans le dialysat

L'acétate, par ses effets vasodilatateurs et dépressifs sur le myocarde, entraîne une augmentation des épisodes hypotensifs perdialytiques (20, 25,26). Cette instabilité hémodynamique est plus marquée chez les malades ayant une anomalie de la fonction du ventricule gauche, un dysfonctionnement du système nerveux autonome, les malades âgés, les patients dénutris ou présentant une altération du

métabolisme de l'acétate (diminution de la masse musculaire, insuffisance hépatique) (27, 28).

Les épisodes hypotensifs perdialytiques diminuent nettement quand l'acétate est remplacé par le bicarbonate dans le bain de dialyse (29,30). Cependant, même dans ce cas, une quantité d'acétate de 4 à 10 meq/L est toujours présente car elle est indispensable pour maintenir la stabilité du dialysât en évitant la formation de précipités de carbonate de calcium et de carbonate de magnésium au niveau du circuit du dialysât. Cette petite quantité peut être à l'origine d'une instabilité hémodynamique surtout chez les malades à fonction cardiovasculaire altérée ou présentant une altération du métabolisme de l'acétate.

Combe et coll (31) ont montré qu'en B.S.A à 14‰, la tolérance hémodynamique est meilleure qu'en H.D.B du fait qu'en B.S.A, on observe une moindre diminution de la fraction d'éjection ne nécessitant pas de tachycardie pour maintenir le débit cardiaque. Ceci serait dû à l'absence d'acétate dans le dialysât, ainsi qu'a une correction plus rapide de l'acidose métabolique en B.S.A à14‰ qu'en H.D.B (32-35).

Par conséquent, l'absence d'acétate dans le bain de dialyse au cours de la B.S.A (14 ou 84‰) est un avantage important qui explique, en partie, la meilleure tolérance hémodynamique de cette technique. Pour notre part ainsi que pour certains auteurs, cette technique constitue l'alternative de choix à l'H.D.B chez les patients ayant une instabilité cardiovasculaire (4, 36,37).

Moindre production d'endotoxine

L'absence de tampon bicarbonate dans le dialysât de la B.S.A diminue le risque de contamination bactériologique et diminue la production d'endotoxines dans le dialysât. En effet, plusieurs auteurs ont montré qu'en H.D.B, Il existe une production d'endotoxines bactériennes et une libération d'interleukine1 (IL1). Ces médiateurs vasoactifs sont à l'origine d'une baisse des résistances vasculaires

systémiques et sont incriminés par plusieurs auteurs dans la mauvaise tolérance hémodynamique de l'H.D.B (38, 39).

Dans une étude portant sur 9 malades, Todeschni et coll (40) ont pratiqué un dosage des polynucléaires neutrophiles et de leurs produits d'activation (l'anion superoxyde) chez deux groupes de malades dialysés par les techniques de B.S.A à 14‰ et d'H.D.B. Ce dosage a été pratiqué à cinq et à quinze minutes du début des séances. Ils ont montré qu'au cours de la B.S.A, les taux de ces deux paramètres ne changent pas, alors qu'en H.D.B ils enregistrent une augmentation du taux d'anion superoxyde et une diminution du taux des polynucléaires dés le début des séances.

Meilleure réponse hémodynamique face à l'ultrafiltration et à la baisse de l'osmolarité perdialytique

Au cours de la séance d'hémodialyse, la soustraction liquidienne par ultrafiltration s'accompagne d'une diminution de la pression hydrostatique et d'une augmentation de la pression oncotique du secteur vasculaire. Ces variations au niveau des pressions entraînent un mouvement d'eau du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire appelé « plasma refilling-rate » qui va compenser la perte d'eau vasculaire engendrée par ultrafiltration. Cependant, quel que soit le mode d'hémodialyse, l'ultrafiltration est toujours responsable d'une hypovolémie, à l'origine d'une diminution du volume d'éjection systolique, puisque la soustraction liquidienne du milieu vasculaire est supérieure au flux liquidien régi par le « plasma refilling-rate ». En plus de ces variations volumiques secondaires à l'ultrafiltration, la composante diffusive des différentes techniques d'épuration extra-rénale entraîne une baisse de l'osmolarité plasmatique par épuration rapide de l'urée au niveau du secteur extracellulaire. En effet, l'urée qui se comporte à l'état physiologique comme substance osmotiquement neutre, va se comporter au cours de la séance d'hémodialyse comme une substance osmotiquement active du fait de son retard de diffusion du compartiment cellulaire vers le milieu interstitiel. Cette

baisse de l'osmolarité peut être aggravée si le bain de dialyse contient un taux de sodium inférieur à la natrémie perdialytique. Il se produit alors une double perte du sodium, par ultrafiltration et par diffusion et s'ensuivra une baisse importante de la natrémie et de la concentration du sodium dans le milieu interstitiel. Ces deux facteurs sont à l'origine d'une baisse de l'osmolarité extra cellulaire entraînant un mouvement d'eau dans le secteur cellulaire ou « water shift », créant ainsi un oedème cellulaire et une baisse de la volémie du compartiment interstitiel. La diminution résultante du volume du compartiment interstitiel et de la pression qui y règne est responsable d'une diminution du « plasma refilling-rate » aggravant ainsi l'hypovolémie et la chute de la pression artérielle (Figure 12).

Par ailleurs, le déséquilibre osmotique entre le secteur extra et intra cellulaire est responsable d'un œdème cellulaire, qui peut être, d'une part, à l'origine d'une mauvaise réactivité vasculaire à l'utrafiltration perdialytique (avec comme corollaire une mauvaise tolérance hémodynamique) et d'autre part responsable de signes neurologiques (céphalées, vomissements,….) secondaire à un œdème cérébral qui peut aller dans les formes graves jusqu'à l'engagement cérébral.

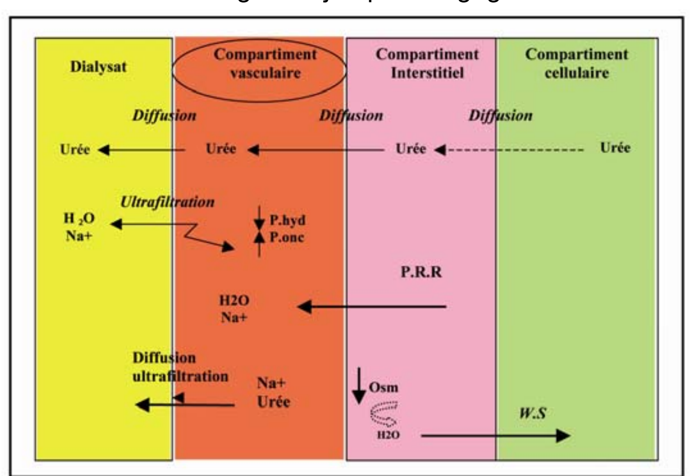


Figure12: Schéma explicatif du mouvement de l'eau, de l'urée et du sodium entre les différents secteurs de l'organisme et le dialysat (Na+ dialysat<natrémie)

P.hyd : pression hydrostatique, P.onc : pression oncotique,

P.R.R. : plasma refilling rate, W.S. : Water Shift, Osm : osmolarité

Au cours de la B.S.A à 84 ‰, l'apport continu d'une solution de bicarbonate de sodium compense en grande partie la perte de sodium par ultrafiltration et par diffusion et permet de maintenir une osmolarité plasmatique stable tout au long de la séance permettant ainsi de réduire le Water Shift et d'améliorer le plasma refilling rate. Ce mécanisme ne se produit pas au cours de l'H.D.B, même si on utilise une concentration de sodium élevée au niveau du dialysat. En effet le phénomène de diffusion nécessite un certain temps pour compenser la perte de sodium par ultrafiltration. En utilisant la technique de B.S.A à 84‰ aussi bien chez des malades présentant une intolérance hémodynamique à l'H.D.B que chez les malades stables sur le plan hémodynamique, nos travaux (3,13 et un travail non encore publié) ont montré une augmentation plus précoce et plus importante de la natrémie au cours de la B.S.A à 84‰ par rapport à l'H.D.B (Figure13).

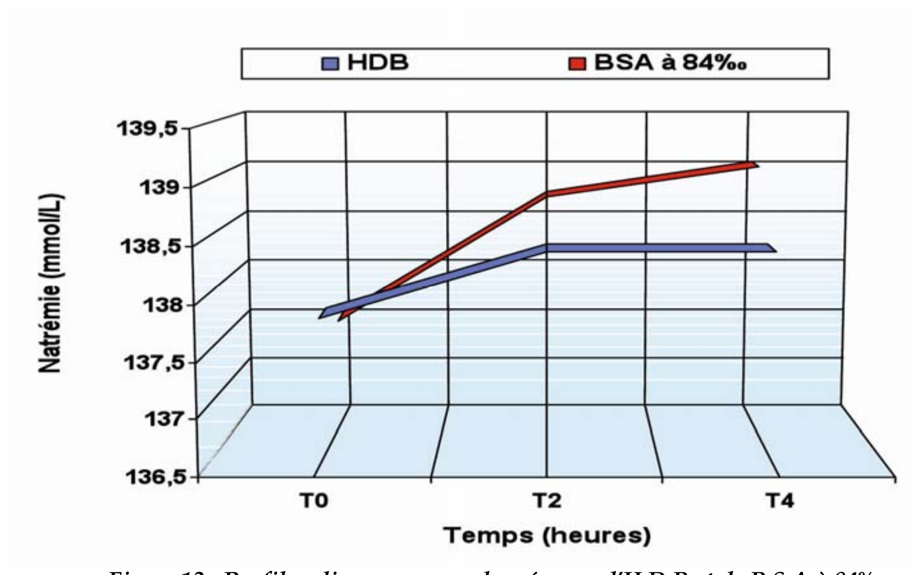


Figure 13 : Profil sodique au cours des séances d'H.D.B et de B.S.A à 84‰

De même, l'analyse de la cinétique de la conductivité plasmatique mesurée par Diascan (générateur Intégra®) montre une cinétique en faveur de la B.S.A à 84‰ (Figure 14).

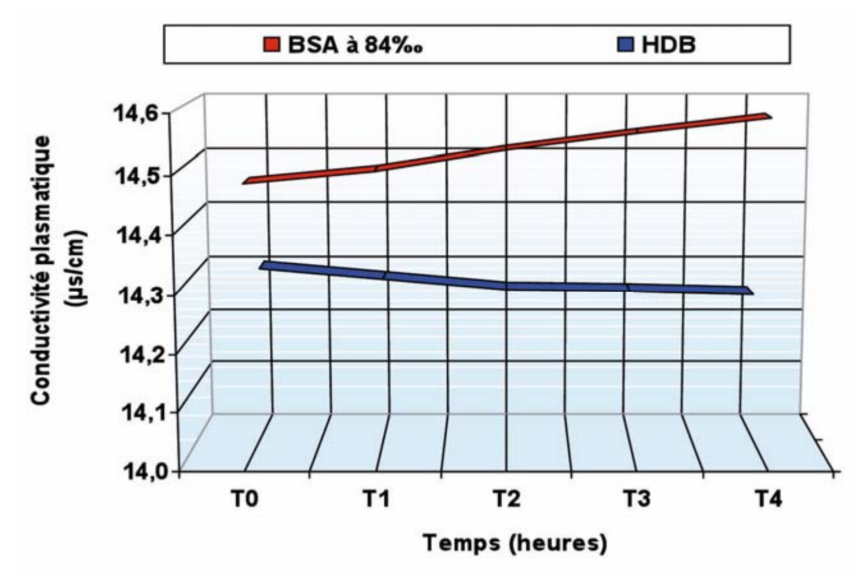


Figure 14 : Cinétique de la conductivité plasmatique au cours des séances d'H.D.B et de B.S.A à 84‰.

Cette cinétique de la natrémie perdialytique au cours de la B.S.A à 84‰ permet une meilleure répartition des volumes hydriques en faveur du compartiment vasculaire et un meilleur fonctionnement cardiovasculaire. En effet, l'analyse de la variation de la volémie plasmatique perdialytique appuie cette hypothèse. La comparaison de la variation de la volémie pour les deux techniques montre une baisse significativement moins importante en faveur de la B.S.A à 84‰ malgré l'utilisation d'un dialysat riche en sodium au cours de l'H.D.B (143-146 meq/L) (Tableau 16).

Comparé à l'H.D.B, la cinétique de la natrémie au cours de la B.S.A à 84‰ est en rapport avec la perfusion de bicarbonate de sodium molaire. En effet, l'apport

de sodium directement par voie veineuse compense rapidement les pertes de sodium par ultrafiltration et par diffusion ce qui permet d'atteindre une natrémie optimale dès la première heure capable de prévenir l'hypovolémie et l'instabilité tensionnelle secondaire à l'ultrafiltration. Cependant, cet apport de sodium peut exposer au risque de surcharge sodée si le volume de bicarbonate molaire perfusé n'est pas adapté au poids du malade et à la concentration du sodium au niveau du dialysat.

Tableau 16 : Variation de la volémie perdialytique pour les deux techniques (BSA à 84‰ et H.D.B).

	Concentration de sodium du dialysât en mmol/L	Durée de la Séance (min)	U.F Totale nette (ml)	Δ Volémie (%)
H.D.B	143-146	278.33+/-9.45	2779.33+/-180.84	7,05+/-2,93
B.S.A à 84‰	120-124	276.44+/-9.58	2822.36+/-163.88	5,79+/-3,44
P	-	0.591	0.488	0.001

Afin d'éviter le risque de surcharge sodé tout en maintenant une osmolarité plasmatique optimale, il est indispensable d'ajuster le débit de substitution de bicarbonate de sodium et la concentration de sodium au niveau du bain de dialyse. Les travaux réalisés au cours de la B.S.A à 84‰ (7,8) ont montré que ce risque est réel et peut engendrer des pics hypertensifs perdialytiques voire même une hypertension artérielle quand le bain de dialyse de la B.S.A à 84‰ renferme une concentration de sodium supérieure à 124meq/l et/ou un débit de substitution supérieur à 4,6ml/kg et par heure. Un débit de substitution de bicarbonate se situant dans l'intervalle de 3,80 à 4,60 ml/kg de poids sec et par heure avec une concentration de sodium au niveau du dialysat se situant dans une fourchette de

119 à 124mmol/l représentent deux conditions permettant d'obtenir une osmolarité perdialytique optimale et une meilleure tolérance hémodynamique de la technique sans risque de surcharge hydrosodée.

En plus des effets bénéfiques de la B.S.A à 84‰ sur la volémie plasmatique, l'apport sodé en continu permet de maintenir une osmolarité plasmatique optimale et améliore probablement la réactivité vasculaire et la contractilité myocardique par diminution de l'œdème au niveau des cellules endothéliales et myocardiques. En effet, les mêmes constatations ont été rapportées chez des malades de réanimation avec l'utilisation des solutés salés hypertoniques. Certains auteurs (41,42) ont montré chez des malades présentant un état de choc hémorragique, l'intérêt de l'utilisation des solutés salés hypertoniques à 7,5% pour leur effet de remplissage vasculaire en favorisant un mouvement d'eau du secteur interstitiel et/ou intracellulaire vers le secteur plasmatique. Le rôle du sodium sur la contractilité myocardiaque a été rapporté au cours de l'étude expérimentale sur le choc hémorragique réalisé par Veroli (43). Cette étude a montré que l'apport de sel permet de restaurer le débit cardiaque par à une meilleure contractilité myocardique résultant d'un métabolique oxydatif sodium dépendant à 20-50%.

Les effets bénéfiques de la B.S.A à 84‰ sur le système cardiovasculaire ont été retrouvés aussi dans nos travaux chez les malades insuffisants rénaux aigus présentant un choc septique (9,11). Chez ces malades, l'étude hémodynamique a montré une augmentation des résistances vasculaires systémiques et du débit cardiaque. Le rôle de l'action directe de la perfusion d'une solution salé hypertonique (bicarbonate de sodium molaire) sur le système cardiovasculaire comme décrit par plusieurs auteurs est très vraisemblable.

VII - CORRECTION DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Au cours de l'insuffisance rénale, une acidose métabolique se développe par accumulation d'ions acides. Elle engendre une dénutrition, ostéodystrophie et une baisse de la contractilité myocardique. La correction de l'acidose métabolique par les techniques de suppléance de la fonction rénale représente un des objectifs thérapeutiques à atteindre au cours du traitement de l'insuffisance rénale chronique.

Au cours de l'H.D.B la correction de l'acidose métabolique se fait par transfert diffusif des ions bicarbonates. Cette correction s'accompagne dans la plupart des cas d'une d'hyperbasémie postdialytique en rapport avec la présence d'un taux de bicarbonate compris entre 26 et 32 mmol/L au niveau du dialysat. Ce taux certes supérieur à la concentration physiologique des bicarbonates plasmatiques est nécessaire pour assurer un transfert optimal des ions bicarbonates vers le sang du malade et pour corriger l'acidose métabolique. Des conséquences délétères liées à l'hyperbasémie ont été rapportées par certains auteurs notamment chez l'insuffisant respiratoire chronique (44-46). En plus des effets respiratoires à type d'hypoventilation et d'hypercapnie d'autres auteurs ont signalé également que l'alcalose métabolique accentue le risque de calcification vasculaire chez les malades dialysés ayant une tendance à l'hypercalcémie (47-49).

La technique de B.S.A (14 ou 84‰) ne présente pas ce risque et permet une bonne correction de l'acidose métabolique en ramenant les valeurs des paramètres acido-basiques dans les fourchettes physiologiques et sans risque d'hyperbasémie post dialytique. Plusieurs travaux ont rapporté cet avantage de la B.S.A par rapport à l'H.D.B (4,50,51). Nos travaux confirment ces données aussi bien pour la B.S.A à 84‰ (3, 14, 15) que pour la B.S.A à 14‰(Travail non encore publié) (Tableaux17 et18).

Tableau 17: Variations perdialytiques du PH et des réserves alcalines au cours des deux techniques : H.D.B et B.S.A à 84‰ (Étude en cross-over).

		N	H.D.B	B.S.A à 84‰	P
PH	**T0**	165	7,397 ± 0,04	7,369 ± 0,04	0.000
	T2	54	7,417 ± 0,02	7,377 ± 0,03	0.000
	T4	164	7,477 ± 0,04	7,414 ± 0,03	0.000
Δ PH		164	0,082 ± 0,05	0,045 ± 0,04	0.000
$HCO3^-$ (mmol/L)	**T0**	164	21,745 ± 3,57	19,529 ± 2,97	0.000
	T2	54	23,687 ± 2,19	20,661 ± 2,12	0.000
	T4	163	27,787 ± 3,61	23,305 ± 2,39	0.000
Δ $HCO3^-$		163	6,082 ± 3,04	3,309 ± 3,17	0.000

N : nombre des séances ; ΔpH = pHT4 - pHTO ; Δ$HCO3^-$ = $HCO3^-$ T4 - $HCO3^-$ TO ;

Tableau 18 : Variations perdialytiques du PH et des réserves alcalines au cours des deuxtechniques de B.S.A (14 et 84‰) (Etude en cross-over).

		N	B.S.A à 14‰	B.S.A à 84‰	P
PH	**T0**	39	7,34 ± 0,04	7,34 ± 0,05	NS
	T2	40	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,03	NS
	T4	38	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,03	NS
Δ PH		38	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,02	NS
$HCO3^-$ (mmol/L)	**T0**	37	18,2 ± 2,9	18,6 ± 2,8	NS
	T2	39	21,4 ± 2,9	20,95 ± 1,9	NS
	T4	38	22,5 ± 2,8	21,6 ± 2,7	NS
Δ $HCO3^-$		37	4,3 ± 0,01	3,06 ± 0,13	NS

N : nombre des séances ; ΔpH = pHT4 - pHTO ; Δ$HCO3^-$ = $HCO3^-$ T4 - $HCO3^-$ TO ;

L'absence d'alcalose métabolique post-dialytique résulte du fait qu'il s'agit d'un phénomène d'autolimitation permettant d'éviter l'élévation de la concentration plasmatique de bicarbonates. En effet, la perfusion de bicarbonate de sodium au cours de la séance de B.S.A. Compense rapidement la perte de bicarbonate au niveau du dialysat entrainant ainsi la stabilisation des taux plasmatiques dans une fourchette physiologique sans risque d'hyperbasémie. Cet état d'équilibre correspond à la valeur pour laquelle la perte à travers le dialyseur est égale aux apports par la solution de bicarbonate. Cependant le risque d'hyperbasémie n'est pas nul et peut se produire si le débit de substitution est largement supérieur à la clairance du filtre pour le bicarbonate. Les résultats de nos travaux (non encore publiés) montrent que pour des débits de perfusion de bicarbonate molaire supérieurs ou égal à 4,90 ±0,30ml/kg/h, le risque d'hyperbasémie post dialytique devient réel (Tableau19).

Tableau 19 : Variations perdialytiques du pH et des réserves alcalines au cours de la B.S.A à 84‰ en fonctiondu débit de réinjection du bicarbonate de sodium molaire.

		N	Débit I	N	Débit II	N	Débit III
PH	**T0**	52	7,37 ± 0,04	67	7,37 ± 0,04	54	7,37 ± 0,04
	T4		7,41 ± 0,03		7,41 ± 0,03		7,42 ± 0,03
$HCO3^-$ (mmol/L)	**T0**	51	19,46 ± 2,51	67	19,38 ± 3,25	54	19,93 ± 3,48
	T4		23,50 ± 2,45		23,08 ± 2,60		23,44 ± 2,39

N : nombre des séance ; Débit I : 2,36-3,57ml/hg/h ; Débit II : 3,79-4,63 ml/kg/h ; Débit III = 4,81-6,01 ml/kg/h

En plus de l'absence de risque d'hyperbasémie post dialytique, la B.S.A procure aux malades dialysés une très bonne correction à long terme de l'acidose métabolique (52,53). Zuccheli (21) a montré dans une étude réalisée sur 12

patients qui ont été suivi sur 12 mois, une meilleure correction de l'acidose métabolique quand le malade passe de l'H.D.B à la B.S.A à 14‰ avec des taux de réserves alcalines en prédialyse qui passent de 18,1 ± 2,2 mmol/L au cours de l'H.D.B à 22,8 ± 0,4 mmol/L au cours de la B.S.A.

Pour notre part, nous avons trouvé aussi, au cours de l'étude à long terme (12) une amélioration des taux de réserves alcalines pour les deux malades inclus dans cette étude.

Ces résultats témoignent de la bonne reconstitution du pool des réserves alcalines qui peut être expliqué probablement par le rôle joué par l'hyperchlorémie. En effet, la richesse en ion chlore du dialysat de la B.S.A entraîne une élévation de la concentration du chlore plasmatique au cours de la séance d'hémodialyse. Cette hyperchlorémie serait très probablement à l'origine d'une meilleure correction de l'acidose métabolique en intracellulaire.

En se basant sur le fait que l'acidose cellulaire est source de sécrétion d'hormone parathyroïdienne et dans le but d'évaluer la correction de l'acidose métabolique en intracellulaire, au cours de la B.S.A à 84‰, nous avons étudié les variations des valeurs de l'hormone parathyroïdienne chez les malades dialysés par cette technique comparée à l'H.D.B (travail non encore publié). Les résultats retrouvés montrent une baisse significative du taux de PTH en faveur de la B.S.A à 84‰ (279,39 ± 222 ng/ml au cours de l'HDB versus 236,69 ± 213 ng/ml au cours de la BSA à 84‰), avec une variation statistiquement significative ($p = 0,013$) et ceci sans variations significatives des moyennes de la calcémie et de la phosphorémie perdialytique.

Dans le même but, Umimoto K. et coll (54) ont réalisé une étude en cross-over chez 5 malades dialysés de façon chronique. Ces auteurs ont étudié l'impact de la technique de B.S.A à 14‰ par rapport à l'H.D.B sur le 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) et le pH intracellulaire des globules rouges. Ils ont noté une meilleure correction de l'acidose cellulaire au cours de la B.S.A, avec amélioration du pH

intracellulaire des globules rouges et une augmentation du taux de 2-3 DPG au niveau de ces cellules.

Deux facteurs liés à l'hyperchlorémie contribuent probablement à cette meilleure correction de l'acidose cellulaire :

- Le premier facteur serait un transfert perdialytique d'une quantité importante de bicarbonates dans les cellules dans le but de maintenir l'électroneutralité du plasma et du liquide interstitiel contribuant ainsi à une meilleure reconstitution des réserves de bicarbonates au niveau cellulaire.
- Le deuxième facteur est que l'élimination du chlore en excès au cours de la période interdialytique qui se fait en échange avec les ions bicarbonate au niveau du tube digestif permet d'augmenter le pool de bicarbonate et de corriger davantage l'acidose métabolique.

Néanmoins, les effets bénéfiques probables de l'hyperchlorémie ne doivent pas faire perdre de vue ses effets délétères. En effet des cas d'hémolyse biologique ont été décrits chez certains malades traités par la B.S.A à 14‰ et qui seraient en rapport avec une hyperchlorémie perdialytique (59). Le faible risque d'hémolyse au cours de la B.S.A à 84‰ serait lié probablement au plus faible taux de chlore dans le dialysat de la B.S.A à 84‰ par rapport à la B.S.A à 14‰ (125 versus 145 mmol/L). (Tableau 20, travail non encore publié)

Tableau 20 : Variation des taux d'haptoglobine au cours de l'H.D.B et la B.S.A à 84‰.

	H.D.B (N =51)	**B.S.A à 84 ‰ (N =57)**	**P**
Haptoglobine T0	1,116 ± 0,454	1,121 ± 0,478	0,895 (NS)
Haptoglobine T4	1,129 ± 0,472	1,180 ± 0,560	0,321 (NS)
ΔHaptoglobine	0,03 ± 0,14	0,07 ± 0,16	0,033 (S)
Δ Cl^-	2,35 ± 5,168	-0,595 ± 4,685	0,000 (S)

Δ Cl^- = Cl^- T4 – Cl^- T0 ; ΔHaptoglobine = Haptoglobine T0 - Haptoglobine T4 ; N: nombre de séances

VIII-ÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUEET QUALITÉ ÉPURATIVE

VIII-1- Équilibre électrolytique

A-Natrémie

Les échanges sodiques au cours de la B.S.A à 84‰ dépendent, d'une part du flux diffusif et du flux convectif dans le dialyseur, et d'autre part du volume du liquide de substitution injectée au patient dialysé au cours de la séance. Cependant, le transfert diffusif est prépondérant et il est d'autant plus important que le gradient natrémie du malade et concentration du sodium dans le bain de dialyse est grand. Par conséquent, au cours de la biofiltration sans acétate à 84‰, la concentration du sodium dans le dialysât représente un facteur important qui détermine, avec le débit de perfusion de bicarbonate de sodium molaire, la valeur de la natrémie post dialytique. En effet, la concentration du sodium au niveau du bain de la dialyse doit être diminuée par rapport à la B.S.A à 14‰ et à l'hémodialyse au bicarbonate afin de maintenir une natrémie post dialytique dans les limites physiologiques et d'éviter le risque de surcharge hydro-sodée. Cette limite physiologique, qui est variable d'un malade à un autre, représente la natrémie post dialytique qui entraîne de faibles prises de poids interdialytiques (inférieurs à 5% du poids sec), absence de soif et une pression artérielle post-dialytique inférieure à 130/80mmHg (55,56).

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont proposé en B.S.A à 14‰ des modèles mathématiques pour estimer théoriquement la concentration de sodium dans le bain de dialyse permettant de maintenir la même concentration plasmatique de sodium qu'en hémodialyse conventionnelle. Le flux de sodium par minute est calculé en soustrayant le flux diffusif et le flux convectif du flux réinjecté.

Locatelli et Redaelli (60, 61) proposent respectivement une réduction de 13mmol et de 8mmol/l de la concentration du sodium dans le bain de dialyse pour obtenir la même balance sodique qu'en hémodialyse au bicarbonate.

Nous pensons pour notre part qu'il est difficile d'extrapoler ces formules élaborées pour la B.S.A à 14‰ à la technique de B.S.A à 84‰ étant donné qu'au cours de cette technique il y a moins de pertes convectives et plus de pertes diffusives. C'est pour cette raison qu'un modèle mathématique spécifique à notre technique et prédictif de la natrémie postdialytique en fonction de la concentration du sodium au niveau du dialysât a été élaboré (13). Ce modèle permettrait, grâce à l'utilisation de logiciel intégré au niveau du générateur, de mieux maîtriser les variations de la natrémie au cours de la B.S.A à 84‰.

En effet, ce modèle permet de déterminer un profil de concentration sodé du dialysat spécifique pour chaque patient au cours des différents temps de la séance. Ce profil permet d'obtenir une natrémie optimale dès la première heure, capable de réduire la baisse de la volémie et par conséquent de prévenir l'instabilité hémodynamique.

La programmation d'un profil de concentration sodée du dialysât permet un meilleur contrôle de la répartition de l'eau entre les compartiments extra et intracellulaire. La prescription d'un profil décroissant de la concentration sodée du dialysât semble la plus logique : en effet un taux de sodium élevé en début de séance permet de compenser la chute de l'osmolarité efficace en rapport avec la diminution brutale de la concentration en urée est responsable d'une entrée d'eau dans le secteur intracellulaire tendant à aggraver l'hypovolémie (water shift). La diminution de la concentration sodée du dialysât en fin de séance est nécessaire pour aboutir à une natrémie post dialytique prévisible, concordant avec les besoins du malade.

La détermination d'un modèle prédictif de la cinétique des variations de la natrémie au cours de la séance en fonction du sodium du bain permettra à cette

technique originale d'assurer un meilleur contrôle de l'état hémodynamique sans risque d'hypernatrémie et de balance sodé positive qui peuvent exposer le malade à des effets délétères à court et à long terme.

B-Kaliémie

Le potassium est un cation essentiellement intracellulaire. Son élimination au cours de la séance d'hémodialyse est relativement lente et dépend surtout de la composante diffusive. La teneur du bain de dialysât en potassium, ainsi que le degré de correction de l'acidose métabolique, sont deux facteurs déterminants de la kaliémie.

Hmida (8), en évaluant à moyen terme la technique de B.S.A à 84‰, a constaté que l'épuration du potassium au cours de la B.S.A à 84‰ est aussi bonne qu'au cours de l'H.D.B. Une autre étude des variations de la kaliémie, non encore publiée, n'a pas montré de différences significatives entre l'H.D.B et la B.S.A à 84‰. Ainsi, pendant toutes les séances, la kaliémie a subi une nette diminution au cours des deux premières heures, et une baisse moins franche au cours des deux dernières heures de la dialyse. Cette variation est très significative ($p < 0,05$) entre le début et la 2ème heure de dialyse (Tableau 21).

Tableau 21 : Evolution de la kaliémie au cours des séances de B.S.A à 84‰ et d'H.D.B.

K^+	T0	T2	T4	Dialysat
H.D.B	5,004±0,550	3,3639±0,428	3,332±0,327	2,094±0,094
B.S.A à 84‰	5,115±0,513	3,74±80,464	3,46±60,346	2,131±0,115
P	0,047	0,003	0,000	0,001

C- Équilibre phospho-calcique

Une étude comparant les deux techniques d'H.D.B et de B.S.A à 84‰ chez 12 malades en hémodialyse chronique présentant un état hémodynamique stable et utilisant un bain de dialysât dont la teneur en calcium est fixée à 1,5 mmol/L, n'a pas constaté de différence significative concernant la correction de l'hypocalcémie et de l'hyperphosphorémie (10).

Au cours d'une autre étude (non encore publiée) (Tableau 22) et avec une concentration en calcium du dialysât fixée à 1,5 mmol/L pour les deux techniques, nous n'avons pas noté de différence significative entre les deux techniques quant à la calcémie en pré-dialyse (T0) et La variation de la calcémie moyenne per-dialytique (ΔCa++). De même l'épuration du phosphore au cours de la B.S.A à 84‰ est aussi bonne qu'au cours de l'H.D.B. Ainsi, au cours de ces deux techniques, nous avons remarqué une diminution de la phosphorémie entre le début et la fin des séances avec une variation perdialytique de -0,88 ± 0,53 mmol/L au cours de l'H.D.B et de -0,89 ± 0,53 mmol/L au cours de la B.S.A à 84‰.

Tableau 22 : Evolution de la calcémie et la phosphorémie au cours des séances de B.S.A à 84‰ et d'H.D.B.

		T0	T4
Ca++ (mmol/L)	**H.D.B**	2 ,311±0,290	2,464±0,091
	B.S.A à 84‰	2,280±0,236	2,391±0,063
PO4 (mmol/L)	**H.D.B**	1,539±0,438	0,812±0,232
	B.S.A à 84‰	1,505±0,304	0,766±0,184

VIII-2- Qualité épurative

A-*Épuration des déchets du métabolisme azotée*

Tous les travaux réalisés par notre équipe (2, 3, 7, 8) montrent que La performance de l'épuration de l'urée est la même pour les deux techniques (H.D.B et B.S.A à 84‰). L'utilisation de l'index KT/V pour quantifier l'épuration en biofiltration sans acétate à 84‰ trouve une valeur moyenne de 1,20 contre 1,19 en hémodialyse au bicarbonate, sans différence statistiquement significative (Tableau 23).

Tableau 23 : Calcul du rapport KT/V pour les techniques de B.S.A à 84‰ et d'H.D.B

Urée (mmol/L)	T0	T4	Kt\v
H.D.B	20,83 ± 6,26	4,57 ± 1,11	1 ,19 ± 0,23
B.S.A à 84‰	20,03 ± 34,05	4,17 ± 0,83	1,20± 0.23
P	0,55	0,09	0,37

B- Épuration des moyennes molécules

L'un des objectifs affichés dans le développement des techniques de dialyse était une meilleure épuration des molécules de moyen poids moléculaire et ceci par une amélioration de la convection. L'évolution du taux sérique de la ß2microglobuline est actuellement utilisée comme critère d'évaluation de la qualité de l'E.E.R de ces molécules.

L'amylose des dialysés, imputée en partie à la ß2 microglobuline, est la complication la plus connue parmi les autres pathologies secondaires à l'accumulation des moyennes molécules chez les dialysés chroniques. L'épuration des ces molécules (ß2 microglobuline) est bonne au cours de la B.S.A à 14‰

mais pratiquement nulle au cours de l'H.D.B et de la B.S.A à 84‰ (17). Ceci est en rapport avec la composante convective importante de la BSA à 14‰ (8 à 10 litres d'ultrafiltration par séance) et donc avec le type de filtre utilisé par cette technique qui possède un coefficient de perméabilité hydraulique élevé.

Une étude prospective et randomisée, concernant 16 malades dialysés chroniques visant à comparer l'efficacité de la B.S.A à 84‰ et de la B.S.A à 14‰ dans l'épuration de la ß2 microglobuline a été réalisée par notre équipe (travail non encore publié). L'analyse des résultats à permis de prouver que la technique de B.S.A à 14‰ offre une meilleure épuration de la ß2microglobuline.

IX- AUTRES AVANTAGES ET PERPECTIVES D'AVENIR

IX-1- Coût de la séance

La comparaison du coût de la séance entre les trois techniques (H.D.B, B.S.A à 14‰ et à 84‰) trouve que la B.S.A à 84‰ est un peu moins coûteuse que l'H.D.B mais le gain sur le coût devient important avec la B.S.A à 14‰. Cette différence du coût par rapport à l'H.D.B est due au fait qu'au cours de la B.S.A à 84‰ le coût de fabrication du concentré pour biofiltration est plus faible que le concentré acide (Ce dernier renferme en plus de l'acide acétique) et la quantité de concentré utilisée est moins importante par rapport à l'H.D.B (4-5 litres versus 8-9 litres). Par rapport à la B.S.A à 14‰ le volume de substitution utilisé au cours de la BSA à 84‰ est beaucoup moins important (1 litre versus 6 litres) en plus du filtre qui est moins cher car il s'agit d'un filtre conventionnel.

Le gain sur le coût pour la technique de B.S.A à 84‰ en tenant compte des dépenses générées par le liquide de substitution (Un litre de bicarbonate à 84‰), de la tubulure de perfusion et l'amortissement de la pompe à perfusion est estimé à 0,5 dinars par séance par rapport à l'H.D.B. Ce gain est plus important si on tient compte des frais d'entretien et de maintenance des générateurs qui sont plus

coûteux à cause de la formation des précipités de carbonate de calcium et de magnésium aux cours de l'H.D.B. Par rapport à la B.S.A à 14‰, le gain sur le coût de la technique de BSA à 84‰ est estimé à 15 dinars au minimum par séance.

IX-2- Gestion du concentré et maintenance des générateurs

L'utilisation d'un volume de concentré moins important au cours de la B.S.A (4 à 5 litres versus 8 à 9 litres) réduit l'espace de stockage et les frais du transport des concentrés. Par ailleurs, l'absence de formation de cristaux de carbonate de calcium et de magnésium au niveau du circuit hydraulique réduit considérablement, les frais de nettoyage et de maintenance des générateurs utilisés pour la technique de B.S.A.

XI-3- Perspectives d'avenir

La technique de B.S.A à 84‰ présente des perspectives d'avenir prometteuses.

A - Généralisation de l'utilisation de la technique

Cette généralisation de l'utilisation de la technique chez tous les dialysés chroniques permettrait en plus des avantages cliniques pour les malades, de réaliser des économies conséquentes. Si on prend l'exemple de la Tunisie, en 2008 le gain annuel généré par l'utilisation de la technique chez 7500 malades dialysés est de 7500 x 150 x 0,5 = 512.500 dinars.

La mise au point d'un module spécifique à la technique de B.S.A à 84 ‰ dans le but d'assurer la simultanéité de la substitution et de la dialyse (projet en cours de réalisation) permettra une large diffusion de la technique en réduisant la charge de travail du personnel soignant. Par ailleurs ce module permettra d'assurer une sécurité totale même si le personnel n'intervient pas rapidement pour rétablir la simultanéité de la substitution et de la dialyse (Figures 15 et 16).



Figure 15 : Module de B.S.A à 84‰

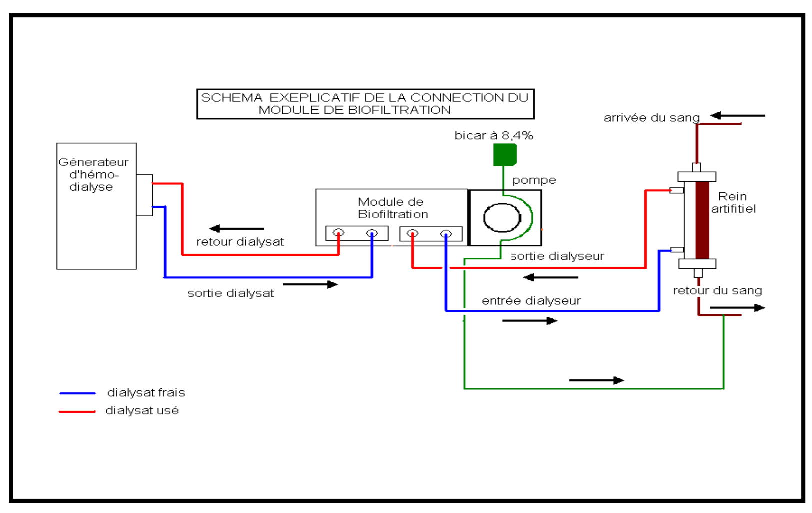


Figure 16 : Schéma explicatif de la connection du module de biofiltration

B - Monitorage de la concentration plasmatique des bicarbonates

L'absence de tampon au niveau du dialysat donne la possibilité du monitorage de la concentration des bicarbonates plasmatiques ce qui est important pour l'obtention d'une correction optimale de l'acidose métabolique chez les dialysés chroniques. Cette possibilité n'est pas offerte actuellement avec les techniques d'E.E.R utilisant un bain de dialyse contenant un tampon. Le principe repose sur le fait qu'il existe une très bonne corrélation entre la concentration de bicarbonates au niveau plasmatique et au niveau du dialysat. La mesure du pH du dialysat (technologie disponible actuellement) à l'entrée et à la sortie du filtre permet d'obtenir un monitorage de la concentration des bicarbonates plasmatiques et par conséquent l'ajustement du débit de perfusion des bicarbonates en tenant compte de ce paramètre.

C - Formulation de concentré sec

La composition électrolytique simple et sans solutions tampons du concentré liquide de B.S.A à 84 ‰ offre la possibilité de son utilisation sous forme de concentré sec (projet en cours). L'utilisation de la technique sous cette forme permettra d'éliminer totalement les problèmes liés à la gestion des bidons de concentré (stockage, récupération des bidons, problèmes écologiques…).

CONCLUSION

Après avoir réalisé plus de 5000 séances avec cette technique, nous pouvons dire que la biofiltration sans acétate à 84‰ est une nouvelle technique d'épuration extrarénale prometteuse qui a déjà fait ses preuves. Sa bonne tolérance clinique et hémodynamique, son efficacité pour corriger l'acidose métabolique sans risque d'alcalose métabolique post-dialytique ainsi que les possibilités offertes par cette technique pour la maîtrise du coût de la dialyse lui donne une place de choix parmi les traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique.

Par ailleurs cette technique en permettant l'utilisation de concentré sec et le monitorage perdialytique de la concentration des bicarbonates plasmatiques, ouvre plusieurs pistes de recherche à explorer par des futurs travaux scientifiques.

FICHE TECHNIQUE

Dénomination de la technique : Biofiltration sans acétate avec substitution de bicarbonate de sodium à 84‰ (B.S.A à 84‰)

Générateur utilisé pour la réalisation de la technique : Générateur de dialyse conventionnelle

Filtre utilisé : Filtre à faible coefficient de perméabilité hydraulique

Concentré utilisé : Concentré sans tampon renfermant les sels suivants (Chlorure de sodium, Chlorure de magnésium, Chlorure de calcium et Chlorure de potassium)

Liquide de substitution : Bicarbonate de sodium molaire ou à 84‰

Pompe de substitution :

- Pompe à perfusion indépendante du générateur
- Pompe à perfusion intégrée au niveau du générateur et assurant l'interdépendance entre la dialyse et la substitution. Elle offre ainsi une meilleure sécurité pour le malade et moins de charge de travail pour le personnel.

Modalités d'utilisation du concentré :

- Aspiration du concentré par la sonde acide du générateur
- Concentration du sodium préconisée au niveau du dialysat (119-124mmol/L). Ce qui correspond à une conductivité entre 12,8 et 13,3 µs/cm

Débit de substitution préconisé : 4,27 ± 0,68 ml/kg/h avec une fourchette entre 3,80 et 4,60 ml/kg/h sans dépasser 250 ml/h de dialyse

Avantages par rapport à l'hémodialyse au bicarbonate :

- Très bonne correction de l'acidose métabolique associée à un faible risque d'hyperbasémie post-dialytiques,
- Meilleure tolérance clinique et hémodynamique, surtout chez les personnes présentant une instabilité cardio-vasculaire ainsi que chez les sujets âgés,
- Absence de formation des cristaux de carbonate de calcium et de magnésium au niveau du générateur,
- Faible risque de contamination bactériologiquedu dialysat,
- Coût plus faible que l'H.D.B,
- Gestion et stockage des concentrés plus facile (volume plus faible),
- Perspectives d'avenir : Monitorage du PH plasmatique et formulation de concentré en poudre.

Correspondance :

Mohamed Jalel HMIDA : Service hémodialyse, Hôpital Militaire Principal D'instruction de Tunis – 1008 – Montflery - Tunis – Tunisie. - E-mail : jalel.hmida@rns.tn / hmida12@gmail.com

BIBLIOGRAPHIE

1. **Khaddar F.** Biofiltration sans acétate avec réinjection de bicarbonate de sodium à 84‰ : une nouvelle technique de dialyse. Thèse de doctorat en médecine, Tunis 1995, n°17995.

2. **Balma A, Chemingui M, Ferjani M, Hmida J, Dahri M.** Acetae free biofiltration using bicarbonate 84‰. 33 ème Congress of the european dialysis and transplant association 1996. Abstracts, P: 311.

3. **Hmida J, Balma A, Lamine K, Ferjani M, Chemingui M, Dhahri M.** Biofiltration sans acétate avec réinjection de bicarbonate de sodium à 84‰ : une nouvelle technique d'épuration extrarénale. Tunis Med 1997 ; 75 : 774-780.

4. **Man NK, Itakura Y, Chauveau Ph, Yamauchi T**. Acetate-free biofiltration : state of the art. Contrib Nephrol 1994; 108: 87-93.

5. **Bene B, Bernard M, Perrone B, Simon P.**Simultaneous dialysis and filtration with buffer free dialysate. Blood Purif 1985; 2: 217.

6. **Debure A, Lefèvre JJ, Petitclerc T.** Perfusion de bicarbonate de sodium molaire lors de l'hémodialyse avec un dialysat sans tampon. Etude préliminaire. Néphrologie 1992 ; 13 : 41.

7. **Boughallaba MA.** Intérêt de la technique de Biofîltration sans acétate à 84‰ dans le traitement des insuffisants rénaux chroniques intolérants à l'hémodialyse au bicarbonate. Thèse de doctorat en médecine Tunis 1999.

8. **Hmida J. Balma A. Lebben I, Hichri N, Dhahri M.** Evaluation clinique à moyen terme de la technique de Biofiltration sans acétate à 84‰ chez les malades insuffisants rénaux chroniques. Tunis Med 2002 ; 80 : 473-484.

9. **Hmida J, Balma A, Lebben I, Hichri N, Dhahri M.** Tolérance hémodynamique de la biofiltration sans acétate à 84‰ chez les insuffisants rénaux aigus. J Maghr A Réa 2003; 10: 218-22.

10. **Jebali A, Lamine Kh, Balma A, Labbene I, Ferjani M, Hichri N, Hmida J.**La biofiltration sans acétate à 84‰ : une alternative à l'hémodialyse au bicarbonate devant l'intolérance hémodynamique. Revue Tunisienne de la Santé Militaire2004; 6: 290-94.

11. **Hmida J, Balma A, Lebben I, Hichri N, Chemingui M, Dhahri M.**Utilisation de la biofiltration sans acétate à 84‰ chez les malades insuffisants rénaux aigus présentant une instabilité hémodynamique. Recueil de conférence du 17ème congrès tunisien d'anesthésie-réanimation, Rein et Anesthésie 1999 : 225-33.

12. **Ridène I.** Evaluation à long terme de la technique de biofiltration sans acetate à 84‰ chez les malades dialysés chroniques : à propos de deux cas. Thèse de doctorat en médecine, Tunis 2004, n°24.

13. **Ghozzi D.** Variations hydro-sodées au cours de la biofiltration sans acétate à 84‰. Thèse de doctorat en médecine, Tunis 2002, n°84.

14. **Ben Yahia J.** Etude de l'équilibre aciso-basique chez les malades insuffisants rénaux chroniques dialysés par la technique de Biofiltration Sans Acétate à 84‰. Thèse de doctorat en médecine, Tunis 2006, n°154.

15. **Harzallah K, Hichri N, Mazigh C, Tagorti M, Hmida A, Hmida J.**Variability of acid-base status in acetate-free biofiltration 84% versus bicarbonate dialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008 Mar;19(2):215-21.

16. **Harzallah K,Mazigh Ch,Hichri N,Nsiri I,Tagorti M, Hmida J.** Etude comparative de la variabilité de la volémie perdialytique chez les malades dialyses chronique entre la technique de biofiltration sans acétate à 84 ‰ et l'hémodialyse au bicarbonate. Tunisie Médicale – Sous presse.

17. **Duranti F.** Acetate-free hemodialysis: a feasibility study on a technical alternative to bicarbonate dialysis. Blood Purif 2004;22(5) : 446-52.

18. **Conti P , Cerritini C, Rosati A et all.**Hemodynamic stability and cardiac protection in acetate free biofiltration. Blood purif 1997 ; 17 : 11-3.

19. **Schradrer-vd Meer AM, Ter Wee PM, Donker AJM.**Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. Clinical Nephrology 1999; 51: 304-9.

20. **Manno C, De Maio P , Carbone M and all**. Efficacity of biofiltration for intradialytic hypotention. International Journal of Artificiel Organs 1986; 9: 71-2.

21. **Zuccheli P, Santoro A, Ferrari G, Spangano M**. Acetate free-biofiltration : hemodiafiltration with base free dialysate. Blood purify 1990; 8: 14-22.

22. **Kuno T, Kikuchi F, Yanai M, Nagura Y, Takahashi S.** Clinical advantages of acetate free biofiltration. Contrib Nephrol 1994; 108: 121-130.

23. **Petitclerc T, Sitavanc I, Hamani A, Jacob C.** La biofiltration sans acétate est-elle la mode de dialyse la plus séduisante pour les années 90 ? Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. Paris : Flammarion médecine sciences 1989: 145-152.

24. **Verzatti G and all**. Acetate free biofiltration versus bicarbonate hemodialysis in treatment of patients with diabetic nephropaty. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 955-61.

25. **Galli G, Panzetta G.** Acétate free biofiltration (AFB) : from theory to clinical results. Clinical Nephrology 1998; 50: 28-37.

26. **Spangano M, Santoro A.** continous computerized monitoring of hemodynamic parameters during acetate dialysis, bicarbonate dialysis and acetate free-biofiltration. Artificial Organs 1988; 12: 476-81.

27. **Baldamus CA, Ernest W and all.** Sympathic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. Nephron. 1982; 32: 324-32.

28. **Chen TS, Fridmen HS and all**. Hemodynamic changes during hemodiaysis. Clinical Nephrologie 1992; 22: 190-6.

29. **Schrader-vd Meer AM, Ter Wee PM.**Dialysis efficacity during acetate free biofiltration. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 371-4.

30. **Ton That H, Gudable C.** Biofiltration without acetate combined with continued bicarbonate infusion: a possible alternative to bicarbonate dialysis. Blood purify 1989; 7:290.

31. **Combe C. Constans J. Attoyan C et all.** Etude hémodynamique comparée de l'hémodialyse (HD) au bicarbonate et la biofîltration sans acétate (BSA) chez des patients sujets a l'hypotension artérielle (hTA) perdialytique. Néphrologie 1992; 13: 40.

32. **Borrelas X, Bartolome J, Fort J et all.**Clinical observations in patients treated with and without acétate. A comparative study. Kidney Int 1994; 46: 579-580

33. **Ruder MA, Alpert MA, Van stone J et all**. Comparative effects of acetate and bicarbonate hemodialysis on left ventricular fonction. Kidney international 1985; 27: 768-773

34. **Ruedin P, Sztajzel J, Stoermann C et all.**Effets de l'hémodialyse à l'acétate (HDA), au bicarbonate (HDB) et de la biofiltration sans acétate sur la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche chez des patients en hémodialyse chronique. Néphrologie 1992; 13: 15 (Abstract).

35. **Suzuki M, Hirasawa Y**. Correction of metabolic acidosis and changes in plasma acetate levels in acetate and bicarbonate dialysis and acetate free-biofiltration. Contrib Nephrol 1994; 108: 114-120.

36. **Marina N, Chempharm D, Marta T et all**. Effect of acetate, bicarbonate dialysis. and acetate free biofiltration : Implications for dialysis hypotension. American Journal of Kidney Diseases 1998; 32: 115-124.

37. **Santoro A, Ferrari G, Spangano M, Badiali F, Zuccheli P.** Acetate free biofiltration : a viable alternative to bicarbonate dialysis. Artical Organs 1989; 13: 476-485.

38. **Carozzi S. Nassini MG. Caviglia PM. Schelotto C, Santoni O, Atti M.** Acetate free biofîltration : effects on blood monocytes activation and cytokine release. ASAIO Journal 1992; 38: 52-54.

39. **Horst D.** methods of the detection of the endotoxines present during extra corporal circulation. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 90-5

40. **Todescheni M, Macconi D, Fernandez NG.** Effect of acetate free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. Am kidney Dis 2002 ; 40 :783-93.

41. **Carli P, Riou B.** cristalloïdes hypertoniques et choc hémorragique- Journées d’enseignement post-universitaire d’anesthésie réanimation Paris : Arnette 1992: 151-61.

42. **Riou B, Carli P**. chlorure de sodium hypertonique et choc hémorragique- Journées d’enseignement post-universitaire d’anesthésie réanimation Paris Arnette 1991 :107-20.

43. **Veroli ph.** Intérêt et limites des cristalloïdes isotoniques pour les compensations des pertes sanguines – Journées d'enseignement post-universitaire d'anesthésie réanimation Paris Arnette 1991:115-35.

44. **Perrone B.** Acetate-free biofiltration : the lessons we learned from 8 years' experience. Contrib Nephrol 1994; 108: 94-104.

45. **Santoro A, Spongano M, Ferrari G et al.**Analysis of the factors influencing bicarbonate balance during acetate-free biofiltration. Kidney Int 1993; 41: 184-87.

46. **Sombolos KI, Bamichas GI, Christidou FN et al.**PO_2 and PCO_2 increment in post-dialyzer blood : the role of dialysate. Artif Organs 2005; 29: 892-98.

47. **Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M.**Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients : clinical considerations. Kidney International 2003; 64: S13-S25.

48. **Oettinger CW, Oliver JC.** Normalization of uremic acidosis in hemodialysis patients with a high bicarbonate dialysate. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1804-07.

49. **Oh MS, Uribarri J.** What unique acid-base considerations exist in dialysis patients? Sem Dialysis 2004; 17: 351-54.

50. **Galli G, Panzetta G.** Acetate-free biofiltration (AFB) : from theory to clinical results. Clin Nephrol 1998; 50: 28-37.

51. **Man N.K, Ciancioni C, Perrone R, Chauveau P, Jehenne G.**Renal Biofiltration. Trans Am Soc Artif Inter Organs 1989; 35: 8-13.

52. **Precigout V, Combe C, Blanchetier V et all.**Correction of chronic metabolic acidosis in heamodialysed patients by acétate free biofiltration does not influence parathyroid function. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 821-824.

53. **Perrone B.** Acetate free dialysis: a long term expérience. 29 th Congress of EDTA, Paris June 28, July 1 1992: 259 (abstract).

54. **Umimoto K, Hirai Y, Hayashi T, Tanaka H.** The effect of biofiltration on red blood cells 2.3-diphosphoglycerate and pH. Artificial Organs 2000; 24: 981-84.

55. **Sergio F , Santos F and all.** Revisiting the dialysate sodium prescription as tool for better in hemodialysis patients –clin. J. Am soc Nephrol 2008; 3: 522-530.

56. Charles R, Sarju M. The pivotal role of sodium balance in control of blood pressure in dialysis patients. Hemodialysis International 2007; 11:S21-S26.

57. Petitclerc T, Derraji, Jandon Mc, Jacobs C. Quel index choisir pour qualifier de manière adéquate l'épuration du patient hémodialysé ? Néphrologie 1992; 13: 93-8.

58. William Jan W, Sojoerd W, Rudolf W et all. cardiac an hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration. Am journal of kidney Diseases 2000; 35: 819-26.

59. Basile C, Giordano R, Montanaro A, De Maio P, De Padova F, Marangi AL. Effect of acetate-free biofiltration on the anaemia of haemodialysis patients: a prospective cross-over study. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 1914-1919.

60. Locatelli F, Covic A, Chazot Ch, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure . Nephrol Dial Transplant 2004; 19 : 785-96

61. Redaelli B, Limido D, sforzini S et all. Forecasting correct sodium balance in hemobiofiltration procedures involving infusions. Blood purif 1991; 9:123-8.

Edition IMPAK – 2009 -